

ANNEE 1971

PARIJS

N° 123

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CAEN Jean-Louis
né le 16 Mars 1946
à la TRONCHE (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le : 1971

" ETUDE STATISTIQUE DE LA VALEUR PRONOSTIQUE
DU NOMBRE DE GANGLIONS DANS LES EVIDEMENTS
POUR CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES "

Travail de l' Institut Gustave Roussy.

Directeur Pierre DENOIX

Président : Monsieur Pierre DENOIX, Professeur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre DENOIX

Professeur de Clinique Carcinologique
de la Faculté de Médecine (Paris)
Directeur de l'Institut Gustave Roussy

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Daniel SCHWARTZ

Professeur à la Faculté de Médecine
de Kremlin-Bicêtre.
Directeur de l'Unité de Recherches
Statistiques de l'Institut National
de la Santé et de la Recherche Médicale.

Qui nous a accueilli avec sympathie
dans son équipe.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos sincères remer-
ciements.



Nous tenons à adresser ici, nos plus vifs remerciements aux personnes qui, à divers titres, ont participé à ce travail.

Leur aide efficace et amicale nous a été précieuse.

MADAME LE DOCTEUR Hélène SANCHO

Assistante de l'Unité de Statistiques
Appliquées à la Recherche Médicale de
L.' Institut Gustave Roussy.

MONSIEUR LE DOCTEUR Robert FLAMANT

Chef de l'Unité de Statistiques
Appliquées à la Recherche Médicale de
L'Institut Gustave Roussy.

MADAME Suzanne GUEGUEN

Statisticienne à l'Unité de
Recherches Statistiques de
l'Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale.

MONSIEUR Philippe LAZAR

Maître de Recherche à
l'Institut National de la
Santé et de la Recherche Médicale

MONSIEUR LE DOCTEUR Rémy GERARD-MARCHANT

Chef du Laboratoire d'histo-pathologie n° II
de l'Institut Gustave Roussy.

MONSIEUR LE DOCTEUR Yves CACHIN

Chef du Service de Chirurgie cervico-faciale
et oto-rhino-laryngologique de
l'Institut Gustave Roussy

MONSIEUR LE DOCTEUR Jean LACOUR

Chef du service de chirurgie générale de
l'Institut Gustave Roussy.

Tous les membres du centre de calcul de
l'Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale.

- INTRODUCTION.....	pages 1
- MATERIEL ET METHODES.....	2
- RESULTATS.....	7
- DISCUSSION.....	29
- CONCLUSIONS.....	35
- TABLEAUX.....	38
- BIBLIOGRAPHIE.....	64

I N T R O D U C T I O N

On ne sait que peu de choses sur le mécanisme d'envahissement des ganglions lymphatiques. De même on ignore le rôle du système lymphatique régional dans la relation hôte-tumeur chez l'homme. Cette ignorance autorise toutes les spéculations concernant la conduite à tenir vis-à-vis du système lymphatique qui draine le territoire de la tumeur primitive.

Jusqu'à présent les modèles expérimentaux réalisés s'écartent trop des conditions du cancer humain d'une part, et les conclusions qu'on peut en tirer dépendent trop de la technique employée d'autre part, pour qu'on puisse souvent, extrapoler des résultats expérimentaux à l'homme.

C'est pourquoi il faut essayer de tirer le plus d'enseignement possible des études qu'on peut faire chez l'homme, et en particulier de l'examen histo-pathologique des pièces opératoires d'évidement ganglionnaire.

C'est ce travail que nous avons entrepris pour des tumeurs de la sphère oto-rhino-laryngologique dont le traitement a compris un évidement ganglionnaire cervical.

Nous ne rapporterons ici que les résultats concernant des caractères quantitatifs (nombre de ganglions). L'autre partie de cette étude, concernant essentiellement les caractères qualitatifs, a été publiée en 1969 dans un livre de Y. CACHIN, Y. GUERRIER, J. PINEL (9).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553006_0004

MATERIEL ET METHODES

Ce travail a été effectué à partir des dossiers médicaux et des rapports anatomo-pathologiques de tous les malades porteurs d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures ayant subi un évidement ganglionnaire à l'Institut Gustave Roussy de 1957 à 1969. L'ensemble de l'enquête porte sur 948 malades, mais le nombre de cas disponible pour notre étude pronostique est de 700.

Selon le protocole de l'Institut Gustave Roussy, ces malades n'ont subi un évidement qu'en présence d'une atteinte ganglionnaire cliniquement décelable. Les seules exceptions répondent aux interventions "monobloc" où l'évidement ganglionnaire accompagne systématiquement l'exérèse de la tumeur primitive et à 15 cas inclus dans un essai thérapeutique (visant à comparer les protocoles d'évidement à la demande et d'évidement systématique) où l'évidement a été effectué alors qu'il n'existait pas d'adénopathie cliniquement perceptible.

.../

I - TECHNIQUE D'EXAMEN HISTOLOGIQUE DES PIÈCES OPÉRATOIRES.

L'étude histo-pathologique des pièces opératoires a été faite systématiquement de la façon suivante : deux bains de formol neutre à 10 % (chacun de 24 heures soit 2 jours au total) durcissent et homogénéisent les tissus. La pièce opératoire est alors débitée en tranches macroscopiques sériées, épaisses de 0,7 mm en moyenne. Chaque tranche est examinée à la loupe binoculaire, ce qui facilite le prélèvement des recoupes de ganglions. Celles-ci sont numérotées dans l'ordre où elles se présentent sur la pièce opératoire (ce qui permet une sorte de "cartographie" de l'envahissement ganglionnaire), fixées à nouveau dans le formol, incluses en paraffine, microtomisées et colorées selon les techniques habituelles.

Le but de la méthode, minutieuse et longue, est double :

- dépister dans une pièce opératoire tous les ganglions lymphatiques, même les plus petits,
- dépister, au niveau de ces ganglions, toutes les métastases même les plus parcellaires.

Les résultats (rapport entre le nombre total de ganglions et le nombre de ganglions envahis, intensité et type des métastases) sont donnés selon chaque groupe anatomique. Ils sont également dessinés sur un schéma du cou, en grandeur réelle.

II - ENREGISTREMENT DES DONNÉES HISTO-PATHOLOGIQUES

Les données de l'examen histo-pathologique ont été reportées sur une fiche codifiée, destinée à être exploitée sur ordinateur.

Cette fiche, conçue pour permettre l'étude de tous les ganglions du cou, précise pour chacun d'eux les caractères suivants :

1°) Le côté intéressé (gauche, droit, médian).

2°) Le siège. Les groupes ganglionnaires ont été classés :

- ganglions sous-mento-maxillaires.
- ganglions jugulo-carotidiens.

- ganglions cervicaux transverses.
- ganglions spinaux.
- autres ganglions.

Parmi les ganglions jugulo-carotidiens, trois groupes sont individualisés :

- J. C. haut : groupe supérieur, au-dessus du digastrique.
- J. C. Küttner : groupe sous-digastrique, comprenant notamment le ganglion de Küttner, situé entre le ventre postérieur du digastrique en haut et le tronc veineux thyro-linguo-pharyngo-facial en bas.
- J. C. bas : groupe inférieur, jusqu'à l'omo-hyoïdien.

Lorsque ces trois groupes ne peuvent pas être séparés, ils sont notés "J.C. sans précision". Cette absence d'individualisation des groupes jugulo-carotidiens est due à une fréquente impossibilité d'orienter la pièce lors de l'examen anatomo-pathologique en raison de la rétraction du sterno-cléido-mastoïdien. Aussi, afin de diminuer le nombre de cas dans lequel survient cet obstacle, il a été demandé aux chirurgiens de faire un repérage per-opératoire du groupe sous-digastrique, soit en le prélevant à part chaque fois qu'il était possible, soit en marquant son niveau d'un fil de soie passé dans le muscle.

Lorsque les ganglions cervicaux transverses et les ganglions spinaux ne peuvent pas être nettement individualisés, ils sont regroupés dans la rubrique "ganglions postéro-inférieurs sans précision".

3°) Le diamètre moyen de chaque ganglion.

4°) L'intensité de l'envahissement néoplasique. Quatre degrés ont été retenus :

- envahissement cellulaire (un groupe de cellules isolé)., en général sous-capsulaire.
- envahissement à moitié (intéressant la moitié du volume).
- envahissement massif (de la totalité du ganglion, mais sans rupture capsulaire).
- rupture capsulaire.(c'est-à-dire : effraction, par des cellules tumorales, de la capsule du ganglion).

Notons deux précisions d'ordre méthodologique :

a) Il n'a été retenu qu'un temps chirurgical par malade, celui qui correspond au premier curage. Sont donc exclus de l'étude les curages ganglionnaires effectués dans un deuxième temps, qu'il s'agisse d'un curage "complémentaire" (par exemple curage jugulo-carotidien effectué 15 jours après un curage sous-maxillaire) ou d'un curage controlatéral.

b) Ont été également éliminés de l'étude les très exceptionnels curages dans lesquels on a enlevé le groupe ganglionnaire jugulo-carotidien d'un côté et sous-mento-maxillaire de l'autre.

III - ENREGISTREMENT DES DONNEES CLINIQUES ET DE LA SURVIE

a) - Les données cliniques ont été enregistrées dans les mêmes conditions sur une fiche codifiée qui comportait l'essentiel des indications d'examen de la tumeur primitive et les adénopathies en même temps que la classification T.N.M. Cette étude a pu être faite pour 869 malades.

Il faut insister cependant sur le fait que, contrairement à la fiche histo-pathologique, la fiche d'étude clinique a été établie à titre rétrospectif, sur la base d'une étude systématique des dossiers de malades, ce qui a entraîné parfois des imprécisions et même l'absence de renseignements sur certains critères étudiés.

b) - Recueil des dates de décès.

La source de l'information concernant les décès est double.

1) L' I N S E E adresse systématiquement à l'Institut Gustave Roussy les dates des décès de ses malades qu'il a enregistrés.

2) Les dossiers cliniques fournissent un contrôle et un complément aux renseignements de l' I N S E E.

Nous avons éliminé de l'enquête les malades nés ou habitant à l'étranger car les renseignements de l' I N S E E les concernant sont très incomplets : les perdus de vue sont nombreux.

IV - MOYENS D'ANALYSE DES DONNEES

L'ensemble des données a été collecté dans l'ordinateur (UNIVAC) du centre de calcul de l'I N S E R M.

L'analyse statistique a été faite sur cet ordinateur à l'aide d'un programme conçu pour le dépouillement des enquêtes médicales. Ce programme nommé P.A.S.T.I.S. a été élaboré à l'Unité de Recherches Statistiques de l'I N S E R M, il comporte en particulier des tests nécessaires à l'analyse statistique des données. Au cours des différents chapitres, nous mentionnerons brièvement les tests utilisés (des précisions sur ces tests peuvent être trouvées dans deux livres de D. SCHWARTZ *)

* Méthodes Statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.

L'Essai Thérapeutique chez l'Homme. - Flammarion - PARIS.

R E S U L T A T S

Avant d'aborder l'étude quantitative il est nécessaire de mentionner certains résultats qualitatifs obtenus à partir des données de la même enquête, au cours d'une première analyse (9).

I - QUELQUES RESULTATS QUALITATIFS.

A) Taux de survie global

Les taux de survie de l'ensemble des malades calculés par la méthode directe et en prenant comme origine de survie la date du premier évidement ganglionnaire figurent sur le graphique n° 1.

B) Les caractères de l'envahissement.

- Modalités de l'envahissement.

Le tableau n° 2 indique le taux de survie en fonction de l'intensité d'envahissement du ganglion le plus atteint.

Il apparait, au vu de ces résultats, que les critères pronostiques relatifs à l'état d'envahissement du malade, peuvent se résumer ainsi :

- d'un côté les cas N- (sans envahissement ganglionnaire).
- de l'autre les cas N+ (avec envahissement ganglionnaire), ceux-ci étant subdivisés en

- . N+ R- (sans rupture capsulaire)
- . N+ R+ (avec rupture capsulaire)

Le tableau n° 3 indique les taux de survie des malades en fonction de ces critères.

- Embolies tumorales.

Nous avons commencé plus récemment l'étude des embolies tumorales dans les veinules et les vaisseaux lymphatiques, au sein du tissu cellulo-graisseux péri-ganglionnaire.

Sur 260 pièces observées, 45 présentent des embolies tumorales soit 17 %. En fait leur fréquence réelle est certainement supérieure car étant donnée leur petite taille, un grand nombre d'embolies ne sont pas intéressées par les coupes histologiques.

Aucune embolie n'est observée dans les cas sans envahissement ganglionnaire et dans 85 % des cas elles sont associées à des ruptures capsulaires.

L'étude de leur rôle pronostique n'est pas encore possible, les renseignements sur les dates de décès de cette série de malades étant insuffisants.

II - ETUDE QUANTITATIVE DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.

Le type d'évidement défini par le nombre et la nature des chaînes prélevés est évidemment un facteur de variabilité très important du nombre de ganglions compris dans la pièce opératoire. C'est donc un élément dont il faut tenir compte dans l'étude quantitative de l'envahissement.

Comme il a été dit plus haut, les rares cas où un évidement jugulo-carotidien d'un côté et sous-maxillaire de l'autre ont été pratiqués sont éliminés. Nous avons également éliminé de l'étude quantitative les évidements jugulo-carotidiens partiels qui recouvrent toutes sortes de modalités opératoires.

Le tableau n° 4 indique, pour les types d'évidement les plus souvent pratiqués, le nombre moyen de ganglions prélevés.

On voit que le nombre total de ganglions ainsi que le nombre de ganglions non envahis dépendent étroitement du type d'évidement, alors que le nombre de ganglions envahis en semble indépendant.

Donc le type d'évidement représente, pour le nombre de ganglions total et le nombre de ganglions non envahis, un facteur de variabilité "parasite" qu'il convient de faire disparaître dans leur étude. C'est-à-dire qu'il faut étudier le nombre de ganglions pour un type d'évidement donné. Mais au lieu de faire un test pour chaque type d'évidement, on utilise des tests globaux - dits tests d'ajustement ou standardisations -

Pour pratiquer ces tests, il faut des effectifs suffisants pour chaque type d'évidement ; aussi sommes-nous obligés de limiter l'étude du nombre total de ganglions et du nombre de ganglions "sains" aux seuls types d'évidement ayant un nombre de cas suffisant. Pour l'homogénéité de l'étude, nous envisagerons le nombre de ganglions envahis pour les mêmes types d'évidement.

. Ces types d'évidement sont les suivants :

- jugulo-carotidien + postero-inférieur (spinal ou cervical transverse ou les deux ensemble).
- jugulo-carotidien + postero-inférieur + sous-maxillaire unilatéral.
- jugulo-carotidien + postero-inférieur + sous-maxillaire bilatéral.

soit en tout 570 cas.

Nous étudierons successivement la distribution du nombre de ganglions et son rôle pronostique. Dans un dernier paragraphe on exposera quelques résultats complémentaires sur les relations entre embolie et nombre de ganglions.

A - DISTRIBUTION DU NOMBRE DE GANGLIONS.

Dans l'étude de cette distribution deux points sont intéressants :

- elle permet de s'assurer de la validité de certains test statistiques qui exigent que les variables quantitatives suivent une distribution sensiblement normale.

- elle suggère, comme nous allons le voir, des hypothèses sur le mode d'envahissement des ganglions.

1) Identification des distributions.

Le principe de cette identification est graphique : elle consiste à tracer la distribution en un système de coordonnées qui, dans l'hypothèse testée, la transforme en droite.

a) Distribution du nombre total de ganglions et du nombre de ganglions non envahis.

Le programme P . A . S . T . I . S . permet le tracé par l'ordinateur de la courbe approximative de distribution d'une variable quantitative en échelle arithmétique et en échelle probits ; (celle-ci transforme une courbe de Gauss en droite).

Les graphiques n° 5 et 6 reproduisent les tracés fournis par l'ordinateur pour le nombre total de ganglions et le nombre de ganglions non envahis ; on voit que leur distribution est sensiblement normale.

b) Nombre de ganglions envahis.

Nous étudierons séparément la distribution :

- . du nombre de ganglions envahis dans les cas N+ R- (sans rupture capsulaire)

- . du nombre de ganglions envahis dans les cas N+ R+, en comptant aussi bien les ganglions à capsule intacte que ceux à capsule rompue.

- du nombre de ganglions à capsule rompue.
- du nombre de ganglions à capsule rompue pour un nombre total de ganglions envahis donné.

Les distributions du nombre de ganglions envahis dans les cas $N+ R-$ et $N+ R+$ ainsi que celle du nombre de ganglions à capsule rompue sont représentées sur les figures n° 7, 7bis, et 8.

On remarque la similitude des histogrammes 7 et 8 : cette observation sera discutée au paragraphe suivant.

On peut voir également sur ces histogrammes que le nombre de ganglions envahis est en moyenne plus grand dans les cas avec rupture capsulaire. Ce fait est confirmé par la comparaison du nombre moyen de ganglions envahis dans les cas $N+ R-$ et $N+ R+$ - Tableau n° 9.

Sur le graphique n° 10 on a représenté ces mêmes distributions sur un papier spécial comportant en abscisse une échelle logarithmique et en ordonnée une échelle Probits : ces échelles transforment en droite une courbe log-normale.

Les points de ces tracés sont très sensiblement alignés donc les trois distributions semblent de type log-normal. La similitude des distributions du nombre de ganglions envahis dans les cas $N+ R-$ et du nombre de ganglions à capsule rompue est à cette échelle encore plus apparente.

La distribution qui va être maintenant étudiée est celle du nombre de ganglions en rupture pour un nombre total donné de ganglions envahis, dans les cas $N+ R+$. Comme dans ces cas il existe forcément, par définition, au moins un ganglion en rupture, c'est en fait, le nombre de ganglions en rupture moins un qui sera étudié. Nous montrerons que cette distribution répond dans la plupart des cas, à une loi binomiale.

Pour tester cette distribution, on compare les effectifs observés aux effectifs calculés à partir de la loi binomiale dont le paramètre est estimé à partir des observations. Le paramètre correspond, ici, dans les cas avec au moins un ganglion en rupture, à la probabilité, pour un autre ganglion envahi de rompre sa capsule ; il est estimé, pour chaque valeur du nombre total de

ganglions envahis par la moyenne du rapport :

$$\frac{\text{nombre de ganglions en rupture} - 1}{\text{nombre total de ganglions envahis} - 1}$$

Ce paramètre, comme l'indique le tableau n° 11 ne diffère pas significativement selon le nombre total de ganglions envahis. Le tableau n° 11 indique que la distribution étudiée répond bien à une loi binomiale quand le nombre total de ganglions envahis n'excède pas 4 (ce qui représente 70 % des cas). Dans les cas où le nombre de ganglions envahis est supérieur à 4, les résultats sont difficilement interprétables.

Si on étudie maintenant cette même distribution sur l'ensemble des cas N+ R- et N+ R+ (tableau n° 12), on voit qu'elle ne répond pas à une loi binomiale. En effet le nombre de cas N+ R- (valeur 0 de la distribution) est nettement supérieur à l'effectif calculé.

Ce résultat semble signifier que le passage de l'état N+ R- à l'état N+ R+, et l'accroissement du nombre de ganglions en rupture sont des phénomènes de natures différentes.

2) Interprétations et discussion des résultats.

* Sur le plan de la méthodologie statistique.

Nous pourrions utiliser les tests qui nécessitent la normalité des variables :

- pour le nombre total de ganglions et le nombre de ganglions non envahis.

- pour le nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions en rupture, à condition de prendre leur logarithme.

* Sur le plan physio-pathologique

- L'envahissement quand il n'y a pas de rupture capsulaire.

La forme de l'histogramme, avant-même d'en rechercher la nature, évoque un mode d'envahissement de proche en proche, où chaque ganglion représente une barrière que les cellules cancéreuses ne peuvent franchir qu'après avoir "suffisamment" envahi le ganglion.

La connaissance de la nature log-normale de la distribution du nombre de ganglions envahis, permet de préciser et de renforcer l'hypothèse de l'envahissement de proche en proche.

Il faut pour cela faire une hypothèse sur la distribution des évidements dans le temps à partir du début de la maladie ganglionnaire (intrusion des premières cellules cancéreuses dans le sinus sous-capsulaire du premier ganglion) ; cette distribution est impossible à connaître à l'heure actuelle puisqu'on n'a aucun moyen de repérer le tout début de la maladie ganglionnaire. Cependant l'éventualité de sa normalité semble possible. Sous cette hypothèse, il est facile de montrer qu'à partir de la formulation de la loi de probabilité des évidements en fonction du nombre de ganglions envahis (log-normale) et de celle des évidements en fonction du temps (normale), on peut exprimer la progression du nombre de ganglions envahis dans le temps sous la forme d'une fonction exponentielle :

$$n = e^{kt}$$

n = nombre de ganglions envahis

t = temps

k = constante

Ceci revient à dire que, sous notre hypothèse, le nombre de ganglions envahis suit dans le temps une progression géométrique : chaque ganglion envahi ensemence un nombre donné d'autres ganglions dans un espace de temps constant.

- La rupture capsulaire.

Nous allons envisager plusieurs modèles physio-pathologiques compatibles avec nos résultats ; d'autres peuvent sans doute être imaginés.

Modèle 1 :

La rupture capsulaire est en relation avec un phénomène général qui survient à un moment quelconque de l'envahissement ganglionnaire. Ce phénomène survient, soit dans 50 % des cas (pourcentage des cas $N+$ $R+$) soit dans plus de 50 % des cas, des évidements pouvant être faits avant qu'il ne se soit produit.

Ce modèle reflète bien nos résultats, qui suggèrent que l'avènement de la rupture chez un malade recouvre deux faits distincts :

- un phénomène général qui permet la rupture capsulaire.

- quand ce phénomène s'est produit la probabilité pour un ganglion envahi de rompre sa capsule est sensiblement constante, et indépendante de l'état de la capsule des autres ganglions (comme en atteste la distribution binomiale du nombre de ganglions en rupture pour un nombre donné de ganglions envahis dans les cas $N+ R+$).

On peut imaginer que le phénomène général qui permet la rupture capsulaire intéresse : soit l'ensemble du système lymphatique (dans le sens de la dépression), soit l'ensemble des cellules tumorales (augmentation de la virulence, de la mobilité, activation d'une enzyme capable de lyser la capsule etc....). Dans l'un ou l'autre cas, il est logique de penser que le *primum movens* est une modification du comportement de l'hôte vis à vis du cancer. Il existe plusisuers études visant à connaître le niveau des capacités immunitaires des cancéreux ; malheureusement l'envahissement ganglionnaire est rarement pris en compte (36) et la rupture capsulaire ne l'est jamais ; il serait intéressant de le faire.

Modèle 2 :

La rupture capsulaire se produit, comme l'envahissement, de proche en proche, touchant d'abord les ganglions envahis les premiers. Ce modèle rend bien compte de la similitude des distributions du nombre de ganglions envahis dans les cas $N+ R-$ et du nombre de ganglions en rupture capsulaire. Ces progressions parallèles de l'envahissement et de la rupture sont telles que le rapport du nombre (a) de ganglions en rupture au nombre total (b) de ganglions envahis soit sensiblement constant et telles que (a) se distribue par rapport à (b) selon une loi binomiale.

Ce modèle suggère que la rupture capsulaire peut se produire quand l'intensité de l'envahissement d'un ganglion devient important ; il est, en particulier, compatible avec la théorie classique de rupture capsulaire mécanique sous la pression de la masse tumorale.

Modèle 3 :

La rupture est déclenchée, comme dans le modèle (1), par un phénomène général, mais ici tous les ganglions envahis présents rompent leur capsule. Si le phénomène "rupture" survient dans 50 % des cas, on comprend bien

la similitude des distributions du nombre de ganglions envahis dans les cas N+ R- et du nombre de ganglions en rupture capsulaire.

Par la suite, ces ganglions en rupture sont le point de départ d'un envahissement des ganglions "suivants", selon les mêmes modalités qu'à partir de la tumeur primitive. Le tracé de la distribution du nombre de ganglions envahis à capsule intacte dans les cas où coexistent 1 et 2 ganglions en rupture capsulaire sur papier "log-Probits" (figure n° 13), indique que ces distributions sont du type log-normal. Ce résultat est compatible avec l'hypothèse émise.

Ce modèle ne rend pas clairement compte de la distribution binomiale du nombre de ganglions en rupture, à nombre total de ganglions envahis donné.

Ces modèles représentent des hypothèses de travail pour des expérimentations futures. La rupture capsulaire semble être un fait biologique important dont il serait intéressant d'élucider la signification et la pathogénie. Quelques idées d'expérimentation visant à cela seront exposées au dernier chapitre de ce travail.

Donc, en résumé, dans ce chapitre, nous avons montré que :

- le nombre de ganglions envahis ainsi que le nombre total de ganglions ^{non}suivaient une loi normale.
- le nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions en rupture suivaient une loi logarithmo-normale.
- la distribution du nombre de ganglions envahis dans les cas N+ R- et celle du nombre de ganglions en rupture étaient presque superposables.
- le nombre de ganglions en rupture pour un nombre total de ganglions envahis donné suivait une loi binomiale dans les cas N+ R+.

Ces résultats nous ont conduit à diverses hypothèses sur la progression de l'envahissement ganglionnaire et la signification de la rupture capsulaire.

B - ETUDE PRONOSTIQUE DU NOMBRE DE GANGLIONS

Le rôle pronostique du nombre de ganglions sera étudié en fonction de paramètres susceptibles d'introduire un biais (c'est-à-dire qu'ils influent à la fois sur le nombre de ganglions et la survie).

Ces paramètres sont :

- le type d'envahissement (N-, N+ R-, N+ R+)
- une éventuelle radiothérapie pré-opératoire sur les aires ganglionnaires.
- les modalités opératoires (opération "monobloc" ou en deux temps)
- le chirurgien qui a pratiqué l'évidement.

Des test statistiques différents sont appliqués aux variables en fonction de leur distribution et de leur liaison avec le type d'évidement ganglionnaire.

Ces tests sont :

- pour le nombre total de ganglions et le nombre de ganglions non envahis : un test d'ajustement comparant, pour chaque type d'évidement, la moyenne du nombre de ganglions chez les vivants et les décédés. L'ajustement teste également l'interaction entre le type d'évidement et la relation étudiée. Cette interaction n'est mentionnée que si elle est significative (ce qui complique l'interprétation des résultats, la relation étudiée dépendant alors du type d'évidement).

- pour le nombre de ganglions envahis le test du χ^2 , la variable étant résumée en deux classes (les comparaisons de moyennes après transformation logarithmique donnent les mêmes résultats) :

- cas avec 1 ou 2 ganglions envahis
- cas avec plus de 2 ganglions envahis

- pour le pourcentage de ganglions envahis - ou ce qui revient au même le pourcentage de ganglions non envahis - ; la comparaison de moyennes après transformation logarithmique de la variable, ce pourcentage de ganglions non envahis suivant grossièrement une distribution log-normale.

- pour le nombre de ganglions à capsule rompue le test du χ^2 , la variable étant résumée en 2 ou 3 classes.

1 - Etude pronostique du nombre de ganglions en tenant compte du type d'envahissement (N-, N+ R-, N+ R+).

Les courbes de survie des malades classés selon le nombre de ganglions prélevés chez eux (graphique n° 14), montrent que c'est pour un recul de 2 ans

.../

que les différences observées sont les plus nettes (car ce recul correspond à la survie médiane).

C'est pourquoi les tests suivants seront faits sur le taux de survie à 2 ans.

Au vu des tableaux n° 15, 16, 17, 18 et 19 et du graphique n° 14, nous constatons que :

- le nombre total de ganglions n'apparaît pas avoir de valeur pronostique lorsqu'il n'y a pas de ganglions envahis (tableau n° 15)

- dans les cas N+, plus le nombre total de ganglions, ainsi que le nombre de ganglions non envahis, sont élevés, meilleure est la survie. Ceci est vrai qu'il y ait ou non rupture capsulaire (tableaux n° 15 et 16).

- dans les cas sans rupture capsulaire la survie est d'autant meilleure qu'il y a moins de ganglions envahis (tableau n° 17) et que la proportion de ganglions non envahis dans la pièce opératoire est plus grande (tableau n° 18) ou, ce qui revient au même, que la proportion de ganglions envahis est plus faible.

Dans les cas avec rupture capsulaire, le nombre de ganglions envahis perd toute valeur pronostique (tableau n° 17).

- le nombre de ganglions à capsule rompue ne semble pas influencer sur la survie (tableau n° 19)

Ces résultats sont résumés sur le schéma n° 20

Discussion.

- La signification pronostique péjorative de la présence, dans la pièce d'évidement, d'un grand nombre de ganglions envahis est une notion connue, démontrée dans la plupart des cancers lymphopiles.

La rupture capsulaire apporte un supplément d'information intéressant. Il semble qu'on puisse, sur le plan pronostique, subdiviser en 2 classes les cas N+ (tableau n° 17) :

- . Cas avec 1 ou 2 ganglions envahis sans rupture capsulaire - Taux de survie à 2 ans : 53 %.

- . Tous les autres cas : plus de 2 ganglions envahis sans rupture capsulaire et tous les cas avec rupture capsulaire - Taux de survie à 2 ans : 33 %.

- L'information pronostique fournie par la rupture capsulaire semble tout à fait indépendante du nombre de ganglions qu'elle touche. Ceci fait évoquer deux possibilités :

. ou bien l'effraction par les cellules cancéreuses de la capsule ganglionnaire à un rôle pathologique tel que la totalité de ces conséquences est réalisée, quelle que soit l'importance de l'effraction.

. ou bien la rupture capsulaire est le témoin d'un phénomène général auquel il faut attribuer la plus grande part du rôle pronostique.

Cette deuxième éventualité s'accorde tout à fait avec le modèle (1) exposé dans le chapitre précédent (p. 13)

- Le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains" est une notion nouvelle, nous tenterons d'en préciser la signification dans une grande partie de la suite de ce travail. Mais auparavant, il faut s'assurer qu'il n'est pas le reflet du rôle pronostique du nombre de ganglions envahis dans les cas sans rupture capsulaire. Nous avons pour cela étudié l'influence sur la survie du nombre de ganglions "sains" à nombre de ganglions envahis constant (tableau n° 21).

Ce tableau nous indique ^{que} le nombre de ganglions non envahis a une valeur pronostique propre dans les cas sans rupture capsulaire lorsqu'il y a 1 ou 2 ganglions envahis, il la perd pour un nombre supérieur de ceux-ci.

Nous commenterons ultérieurement ce résultat.

2 - Etude de la valeur pronostique du nombre de ganglions en tenant compte d'une éventuelle radiothérapie pré-opératoire.

a) Influence de la radiothérapie pré-opératoire sur le nombre de ganglions.

Comme nous le voyons sur le tableau n° 22 le nombre de ganglions est plus faible dans les cas où une radiothérapie a été pratiquée, sur les chaînes ganglionnaires, avant l'évidement ; ceci est vrai aussi bien pour les ganglions envahis que pour les "sains". La radiothérapie pré-opératoire n'affecte pas la proportion de ganglions envahis (ou non envahis).

b) Rôle pronostique du nombre de ganglions en tenant compte d'une éventuelle radiothérapie pré-opératoire.

Le nombre de ganglions "sains" ayant une valeur pronostique, qu'il y ait ou non dans la pièce opératoire des ganglions en rupture capsulaire, nous avons étudié ce que devenait cette valeur pronostique dans les cas avec et sans radiothérapie pré-opératoire, en faisant un ajustement en fonction du type d'envahissement.

Quant au nombre de ganglions envahis, sa valeur pronostique n'étant démontrée que dans les cas sans rupture capsulaire, nous ne l'avons étudiée en fonction de la radiothérapie que dans ces seuls cas.

Il apparait, au vu du tableau n° 23, que le nombre de ganglions "sains" garde sa valeur pronostique que les chaînes aient été ou non irradiées avant l'évidement.

Par contre la valeur pronostique du nombre de ganglions envahis n'apparait que dans les cas sans radiothérapie pré-opératoire (tableau n° 24). Dans cette enquête rétrospective où les modalités de radiothérapie répondent à des indications thérapeutiques diverses, il n'est pas possible d'attacher une interprétation physiopathologique ou thérapeutique à cette constatation ; seule une répartition au hasard des malades entre radiothérapie pré-opératoire ou pas de radiothérapie pré-opératoire le permettrait.

3 - Etude de la valeur pronostique du nombre de ganglions selon que l'évidement a été pratiqué en même temps que l'exérèse de la tumeur primitive ou non.

Les interventions dites "monobloc" consistent à disséquer d'un seul tenant, dans leur continuité anatomique, la tumeur primitive et le tissu lymphatique qui la draine. Il est logique de penser qu'elles permettent de retirer plus de ganglions (surtout ceux qui sont proches de la tumeur), que les évidements pratiqués dans un deuxième temps. D'autre part, comme elles respectent la continuité des voies lymphatiques, elles sont sans doute meilleures sur le plan de "l'asepsie carcinologique".

Les exérèses "monobloc" représentent 10 % des évidements de notre étude et sont surtout pratiquées dans trois localisations tumorales : l'hypopharynx, le larynx et le plancher buccal.

a) Comparaison du nombre de ganglions dans les opérations en un temps ou en deux temps.

Comme l'indique le tableau n° 25, le nombre total de ganglions et le nombre de ganglions non envahis sont plus élevés dans les pièces d'opérations "monobloc", que dans celles d'évidements pratiqués après l'exérèse de la tumeur primitive. Le nombre de ganglions envahis apparaît égal dans les deux cas.

b) Les malades ayant subi une opération "monobloc" ont-ils une survie plus longue ?

La comparaison du taux de survie à 2 ans chez les deux groupes de malades ne montre pas de différence significative (tableau n° 26).

Le petit écart en faveur de l'intervention "monobloc", s'il n'est pas dû au hasard, pourrait peut-être apparaître significatif sur un plus grand nombre de cas.

c) Le nombre de ganglions "sains" garde-t-il sa valeur pronostique quand on exclut les interventions "monobloc" ?

Le tableau n° 27 indique que le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains" persiste lorsqu'on élimine de l'étude les interventions "monobloc".

4 - Etude de la valeur pronostique du nombre de ganglions en tenant compte du chirurgien qui a fait l'évidement.

Ce problème a été abordé pour essayer de préciser la signification du rôle pronostique du nombre de ganglions non envahis. Nous espérons pouvoir répondre à la question suivante :

Le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains" tient-il :

(1) au nombre de ganglions existant, dans les chaînes considérées, chez le malade - hypothèse physio-pathologique -

(2) ou à des considérations pratiques :

- a. à la proportion de ganglions retirés par le chirurgien, par rapport à ceux existant chez le malade (dans les chaînes objets de l'évidement)

- b. au simple fait que dans les cas où existent des difficultés opératoires particulières, le nombre de ganglions prélevés est moindre, ces difficultés allant de paire avec une survie plus brève.

Pour faire la part de ces hypothèses, deux classes de chirurgiens ont été constituées, correspondant à une répartition légèrement différente des types de cancers, et des techniques opératoires. C'est à l'intérieur de ces deux sous-groupes plus homogènes que ne l'est l'ensemble, que nous étudierons les relations qui nous intéressent. Les groupes seront désignés par les chiffres (I) et (II).

Nous verrons que les résultats semblent recouvrir un grand nombre de faits pas toujours isolables et qui ne peuvent se résumer dans le cadre des hypothèses simples de départ.

a) - Comparabilité de cas opérés par chacun les 2 groupes de Chirugiens.

Les cas n'étant évidemment pas répartis au hasard entre les chirurgiens, il convient de rechercher des facteurs qui différencient les malades opérés par chaque groupe de chirurgiens et susceptibles d'influer sur le nombre de ganglions et la survie, c'est-à-dire pouvant représenter des biais dans notre étude.

* Siège et état du cancer

Dans ce chapitre nous comparons pour chaque groupe de Chirugiens les principaux caractères pronostiques du cancer :

- siège de la tumeur primitive - Tableau n° 28
 - taille et extension locale de la tumeur primitive exprimées par le T du T N M (classification de l'U.I.C.C.). - Tableau n° 29.
 - modalités de l'envahissement ganglionnaire : N-, N+ R-, N+ R+.
- Tableau n° 29.

Les chirurgiens du groupe (I) opèrent plus de cancers du larynx et de l'hypopharynx, ceux du groupe (II) plus de cancers de la bouche - lèvres, langue, amygdales, cavité et plancher buccal (Tableau n° 28).

Une estimation du taux de survie relatif au siège de la tumeur primitive dans chaque groupe de chirurgiens - moyenne des chiffres de survie par siège pondérés par la fréquence des différents sièges pour un groupe de chirurgiens donné - ne donne guère de différence entre les deux groupes ;

chirurgiens (I) : 53 %

chirurgiens (II) : 56 %

Il ne semble donc pas que le siège de la tumeur primitive puisse introduire un biais dans notre étude.

Les chirurgiens du groupe I opèrent plus de cas où la tumeur est volumineuse (T3 - T4) (tableau n° 29). Donc si le T est lié au nombre de ganglions envahis (on voit mal comment il pourrait être lié au nombre total de ganglions - cependant l'absence de liaison a été vérifiée), il peut représenter un biais : ce n'est pas le cas comme le montre le tableau n° 30.

Les cas avec et sans rupture capsulaire sont également répartis dans les deux groupes (tableau n° 29).

* Modalités opératoires

Dans ce chapitre nous comparons la fréquence des opérations "monobloc" et la distribution des types d'évidement, pour chaque groupe de chirurgiens.

Comme le montre le tableau n° 31, les chirurgiens du groupe (I) pratiquent plus d'interventions "monobloc" que ceux du groupe (II) : ce point est important puisque ce facteur influe sur le nombre de ganglions non envahis et sur la survie quoique non significativement) ; il faudra donc en tenir compte dans l'étude qui suit.

Les chirurgiens du groupe (I) font moins que ceux du groupe (II) d'évidement comprenant les chaînes sous-mento-maxillaires (tableau n° 32), ce qu'il faut rapprocher du fait qu'ils opèrent plus souvent des cancers du larynx et de l'hypopharynx. Ce point n'est pas gênant dans la mesure où nous tenons compte du type d'évidement dans l'étude du nombre de ganglions non envahis.

b) - Comparaison de la survie des malades pour chaque groupe de chirurgiens.

Comme le montre le tableau n° 33 le taux de survie à 2 ans est plus élevé pour le groupe (I) dans les cas N+.

Parmi les facteurs étudiés au paragraphe précédent, seules les opérations monoblocs peuvent représenter un biais - les chirurgiens du groupe (I) faisant plus souvent des opérations "monobloc", et celles-ci allant de paire avec une plus longue survie. Il semble en effet qu'une part du rôle pronostique du paramètre chirurgical soit due aux opérations "monoblocs", puisque lorsqu'on

exclut celles-ci, la différence de survie entre groupe de chirurgiens s'amenuise et perd sa signification statistique. Tableau n° 34.

c)- Etude du nombre de ganglions en fonction du groupe de chirurgiens.

Les tableaux n° 35 et 36 indiquent que les chirurgiens du groupe (I) prélèvent plus de ganglions que ceux du groupe (II). Cette différence ne porte que sur les ganglions "sains" et intéresse surtout les cas avec rupture capsulaire.

Si on fait pour l'instant abstraction du biais éventuel représenté par les interventions "monobloc", on peut isoler de ces constatations deux phénomènes :

- les chirurgiens du groupe (I) retirent plus de ganglions "sains"
- ils en retirent un nombre égal qu'il y ait ou non rupture capsulaire, alors que les autres chirurgiens en retirent moins dans cette éventualité. La rupture capsulaire entraîne des difficultés opératoires que semblent mieux surmonter les chirurgiens du groupe (I).

Si maintenant on exclut les interventions "monobloc" (qui permettent de retirer un plus grand nombre de ganglions et sont plus souvent pratiquées par les chirurgiens du groupe (I), on s'aperçoit qu'une partie de la différence du nombre de ganglions prélevés par les chirurgiens de chaque groupe, est due à la répartition inégale de ces interventions parmi eux - Tableau n° 37. Le seul fait qu'on puisse affirmer, est que, sur l'ensemble des cas N+, les chirurgiens du groupe (I) prélèvent un plus grand nombre de ganglions "sains" que ceux du groupe (II).

Dans le chapitre suivant nous allons étudier le rôle pronostique du nombre de ganglions non envahis en fonction du groupe de chirurgiens.

- S'il disparaît à l'intérieur d'un groupe de chirurgiens, nous concluerons à sa signification chirurgicale.
- S'il persiste à l'intérieur d'un groupe, nous envisagerons son éventuelle signification biologique.

d) - Rôle pronostique du nombre de ganglions non envahis en fonction du groupe de chirurgiens.

Ce rôle pronostique est étudié dans chaque groupe de chirurgiens, d'abord sur l'ensemble des cas (Tableau n° 38), puis en éliminant les interventions "monobloc" (Tableau n° 39).

Pour les cas sans rupture capsulaire, il est difficile de conclure car il est normal que la signification des tests, déjà proche du seuil 5 % quand on ne tient pas compte du facteur chirurgical, tombe en dessous quand on en tient compte, les effectifs étant plus faibles.

Les choses sont beaucoup plus nettes dans les cas avec rupture capsulaire ; le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains" ne persiste que pour les chirurgiens du groupe I.

Pour vérifier que la relation observée ne tenait pas à de mauvais évidements comportant un très petit nombre de ganglions, nous avons fait les mêmes calculs qu'au tableau n° 38 en éliminant les évidements comportant moins de ganglions que la moyenne observée physiologiquement. Cette moyenne est, en fonction des chaînes prélevées :

- 12 pour les évidements comportant les chaînes jugulo-carotidiennes et postéro-inférieure (JC + PI)

- 15 pour les évidements comportant en plus une chaîne sous-mento-maxillaire (JC + PI + SM)

- 18 pour les évidements comportant en plus les deux chaînes sous-mento-maxillaires (JC + PI + 2 SM)

Les résultats sont identiques à ceux du tableau 38 ; donc les réserves que nous venons d'émettre ne sont pas justifiées.

- Une dernière observation doit intervenir dans l'essai d'interprétation de ces résultats. Il semble que le nombre de ganglions sains et le nombre de ganglions envahis varient dans le même sens, quoique non significativement, dans les évidements pratiqués par les chirurgiens du groupe I dans les cas N+ R+, alors qu'ils sont indépendants dans tous les autres cas (cas N+ R- et N+ R+ opérés par les chirurgiens du groupe II). Tableau n° 40.

Discussion concernant le nombre de ganglions non envahis.

Reprenons les trois hypothèses formulées au début du chapitre B4, (p.20). L'hypothèse (2 b), expliquant le rôle pronostique du nombre de ganglions sains par le biais des évidements incomplets est infirmée par la persistance de ce rôle pronostique, lorsqu'on élimine les cas où le nombre de ganglions est inférieur à la moyenne observée chez les adultes sains.

Le choix entre les hypothèses (1) et (2 a) est plus difficile, ces hypothèses ne sont d'ailleurs pas incompatibles ; plus le sujet a de ganglions sains et plus le chirurgien en prélève, meilleure est la survie. Nous envisagerons séparément les cas avec et sans rupture capsulaire.

• Cas N+ R-.

Le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains" n'existe que lorsque les ganglions envahis sont peu nombreux (un ou deux). L'étude par groupe de chirurgiens ne permet pas de conclure.

Il semble qu'on puisse envisager deux possibilités. (d'ailleurs compatibles) :

- La présence d'un grand nombre de ganglions régionaux "sains" à un rôle favorable, qui ne joue que lorsque les ganglions envahis sont peu nombreux hypothèse physio-pathologique.

- Hypothèse chirurgicale : l'étendue de l'exérèse du tissu sain est un facteur favorable sur le plan carcinologique lorsque l'envahissement ganglionnaire n'est pas trop étendu.

• Cas N+ R+.

Ici le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains" n'existe que lorsque l'évidement est pratiqué par un chirurgien du groupe I. Or, ces chirurgiens se comportent différemment de ceux du groupe II :

• Ceux du groupe I prélèvent d'autant plus de ganglions "sains" qu'ils prélèvent plus de ganglions envahis.

• Chez ceux du groupe II, le nombre de ganglions sains est indépendant du nombre de ganglions envahis prélevés.

Que peut-on tirer de ces constatations ?

Il y a très probablement dans le rôle pronostique du nombre de ganglions "sains", une part qui tient à l'acte chirurgical. En effet les chirurgiens du groupe I retirent plus de ganglions que les autres et la survie des malades dans ce groupe est meilleure. Ces mêmes chirurgiens retirent d'autant plus de ganglions "sains" qu'il y a de ganglions envahis et c'est chez leurs malades seulement que la présence de nombreux ganglions "sains" dans la pièce opératoire a une valeur pronostique favorable. Dans la mesure où on a tenu compte de tous les principaux facteurs qui différencient les malades opérés par chaque

groupe de chirurgiens, nos résultats confirment, dans les cas avec rupture capsulaire, la théorie classique. C'est-à-dire qu'un évidement doit être le plus complet possible, et ce d'autant plus qu'il y a plus de ganglions envahis. On peut donner deux interprétations à ce résultat :

- ou bien l'exérèse large du tissu sain a un rôle favorable par elle-même.

- ou bien, ce qui semble plus vraisemblable, le nombre de ganglions "sains" est le reflet de la qualité de l'exérèse du tissu cancéreux ; tissu cancéreux qui, lorsqu'il y a effraction capsulaire, se trouve non seulement dans les ganglions, mais dans le tissu avoisinant et souvent dans les vaisseaux lymphatiques et les veinules.

L'hypothèse selon laquelle le rôle biologique des ganglions "sains" serait fonction de leur nombre lorsqu'il y a effraction capsulaire, ne peut être ni infirmée, ni confirmée.

Si le nombre de ganglions "sains" avait gardé sa valeur pronostique dans chaque groupe de chirurgiens, on aurait pu admettre cette hypothèse avec une bonne sécurité. Ici on peut admettre que le rôle pronostique n'apparaît pas pour les cas opérés par les chirurgiens II parce que, du fait des difficultés opératoires variables, le nombre de ganglions "sains" prélevés n'est pas représentatif de celui qui existe chez le malade.

Mais il faudrait, par ailleurs, considérer que le nombre de ganglions "sains" prélevés par les chirurgiens du groupe I est, lui, parfaitement représentatif de celui qui existe chez le malade. Cela est invérifiable ici.

Donc sans qu'on puisse le démontrer, il est possible que nos résultats pour le groupe de chirurgiens I témoignent de deux phénomènes :

- l'un chirurgical exposé plus haut
- l'autre physio-pathologique pouvant se formuler ainsi ; un grand nombre de ganglions régionaux autorise, lorsqu'il y a effraction capsulaire, l'envahissement de plus de ganglions, mais cependant il représente un facteur favorable, peut-être parce qu'il représente une barrière plus efficace vis-à-vis des embolies tumorales.

En résumé, nous avons montré dans ce chapitre que, dans la pièce d'évidement :

- le nombre de ganglions envahis, quand il croît, diminue la survie,

dans les cas N+ R- sans radiothérapie pré-opératoire sur les aires ganglionnaires

- le nombre de ganglions non envahis, quand il croît, améliore la survie :

. dans les cas N+ R- lorsque le nombre de ganglions envahis n'est pas supérieur à 2.

. dans les cas N+ R+ opérés par un chirurgien qui a une grande "expérience".

La signification du rôle pronostique du nombre de ganglions non envahis (physiopathologique ou chirurgicale) est discutée.

C - RESULTATS COMPLEMENTAIRES SUR LA LIAISON ENTRE LE NOMBRE DE GANGLIONS ENVAHIS ET LA FREQUENCE DES EMBOLIES TUMORALES.

Nous avons dit précédemment que les embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et les veinules sont beaucoup plus fréquentes lorsqu'il existe des ruptures capsulaires.

On peut essayer de préciser la nature de la relation entre ces deux phénomènes en étudiant la fréquence des embolies en fonction du nombre de ganglions en rupture.

Le tableau n° 41 montre que l'indidence des embolies triples quand le nombre de ganglions en rupture capsulaire dépasse 3.

Les embolies tumorales semblent donc plutôt tenir de l'effraction capsulaire elle-même que d'un éventuel phénomène général qui serait à l'origine de la rupture capsulaire et de la libération dans les vaisseaux lymphatiques et les veinules d'un grand nombre de cellules cancéreuses. Dans le premier cas les cellules cancéreuses doivent pénétrer par effraction dans les vaisseaux, dans le second c'est au niveau du ganglion que les cellules sont libérées dans le canal efferant ou qu'elles pénètrent dans la circulation sanguine (à travers l'endothélium veinulaire ou par des communications lympho-veineuses).

Sur le plan chirurgical ce résultat contribue à expliquer le fait que l'exérèse de tissu apparemment sain doive être d'autant plus large que le nombre de ganglions envahis - ou en rupture - est grand.

Rappelons enfin que de nombreuses embolies échappent certainement à l'examen histo-pathologique du fait de leur petite taille et leur siège extra-ganglionnaire.

Les embolies tumorales jouent certainement un rôle important dans la genèse des métastases et récidives ganglionnaires, fréquentes dans les cas avec effraction capsulaire.

Une étude analogue dans les cas sans rupture capsulaire est impossible ici car les effectifs sont insuffisants. Le seul point à retenir est que sur 14 cas avec un seul ganglion envahi aucune embolie n'a été constatée.

DISCUSSION

Dans une enquête rétrospective comme la nôtre, aucun facteur n'est contrôlé. Cela introduit d'importantes difficultés dans l'analyse et dans l'interprétation des résultats.

- Dans l'analyse : il est parfois très difficile d'affirmer qu'une relation observée entre deux paramètres est autonome, c'est-à-dire qu'elle n'est pas seulement le reflet de liaisons existant entre ces paramètres et d'autres facteurs ; parmi ceux-ci certains figurent dans les renseignements relevés dans l'enquête et on peut éventuellement en tenir compte, si on y pense, dans l'analyse ; d'autres par contre peuvent échapper au champ de l'enquête.

- C'est pourquoi la plupart des résultats de notre étude demanderaient à être vérifiés ou précisés par des expérimentations.

- D'autre part, nous n'avons eu qu'une vue statique du phénomène d'envahissement ganglionnaire, limitée à son état au moment de l'évidement. Une étude de ce processus dans le temps ne peut-être réalisée que sur des modèles expérimentaux.

Dans ce chapitre nous confrontons les principaux résultats de notre étude aux connaissances actuelles sur l'envahissement cancéreux des ganglions et nous proposerons des expérimentations susceptibles de préciser ces résultats.

A - LA RUPTURE CAPSULAIRE

1) Sur le plan pratique, son influence considérable sur la survie des malades, nous semble justifier son inclusion dans la classification T.N.M pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Les classes concernant l'envahissement ganglionnaire constaté à l'examen histo-pathologique seraient alors au nombre de trois :

N-

N+ R-

N+ R+

Il serait intéressant d'étudier systématiquement ce facteur sur le plan pronostique dans les autres cancers lymphophiles.

L'existence de capsules rompues semble peu prévisible cliniquement en particulier la constatation, au premier examen, de ganglions fixés (N3) paraît être un témoin peu fidèle de la rupture capsulaire (sur 54 cas N3 chez lesquels aucune radiothérapie n'a été pratiquée sur les chaînes ganglionnaires avant l'évidement, on trouve à l'examen histo-pathologique 41 % de N+ R+).

type d'envahissement. N du TNM	N -	N+ R-	N+ R+	TOTAL
N ₁ ou N ₂ (adénopathies mobiles)	35 % (35)	36 % (36)	29 % (29)	100 % (100)
N ₃ (adénopathies fixées)	20 % (11)	39 % (21)	41 % (22)	100 % (54)

χ^2 non significatif.

Cependant une réserve doit être faite sur la valeur de ces résultats : la cotation du N de la classification TNM a été faite un certain temps avant l'évidement. Une étude rigoureuse de la corrélation anatomo-clinique devrait porter sur les résultats de l'examen clinique exactement contemporain de l'évidement ; nous ne disposons malheureusement pas de renseignements suffisants sur cet examen.

2) Aucune étude expérimentale n'a, à notre connaissance, été effectuée pour tenter d'éclaircir la signification physio-pathologique de la rupture capsulaire.

Nous avons, au chapitre (A. 2), exposé trois modèles physio-pathologiques compatibles avec nos résultats, seule une expérimentation animale est susceptible de faire la discrimination entre ces modèles - ou d'en démontrer un autre..... Cette expérimentation permettrait de suivre chronologiquement la genèse des effractions capsulaires et tenterait de les provoquer en déprimant les systèmes de défense de l'organisme.

Le modèle (1) suggère également l'étude, des capacités immunitaires chez l'homme cancéreux en fonction des classes d'envahissement (N-, N+ R-, N+ R+) ; une dépression de ces capacités immunitaires dans les cas N+ R+ serait en faveur de ce modèle. Une telle étude a été faite (36), mais elle ne tient pas compte de la rupture capsulaire.

B - LES EMBOLIES TUMORALES :

Les embolies tumorales - dans les vaisseaux lymphatiques et les veinules - recherchées dans les pièces d'évidement ganglionnaire, ont une signification toute différente de celles observées au voisinage de la tumeur primitive.

Ces dernières ne semblent pas liées à l'envahissement ganglionnaire, ni à la survie des malades. Ce résultat est en faveur de la destruction dans les ganglions d'une partie de ces cellules tumorales trouvées dans les lymphatiques avant le premier relai ganglionnaire (17 - 19).

En revanche, les embolies tumorales à distance de la tumeur primitive, coexistent toujours avec un envahissement ganglionnaire et le plus souvent avec des effractions capsulaires. L'incidence de ces embolies est fonction du nombre de ganglions en rupture capsulaire.

En ce qui concerne les embolies lymphatiques, chaque ganglion en rupture paraît se comporter d'une manière analogue à la tumeur primitive.

La valeur de l'étude des cas N+ R- est limitée par les faibles effectifs. Cependant l'absence d'embolie quand il n'existe qu'un seul ganglion envahi est en faveur du rôle efficace de barrière des ganglions vis-à-vis des tumeurs cancéreuses.

C - PROGRESSION DE L'ENVAHISSEMENT DANS LES CAS N+ R-. RÔLE DE BARRIÈRE DES GANGLIONS.

Nos résultats plaident en faveur d'un processus d'envahissement des ganglions de proche en proche, ce qui semble impliquer un rôle de barrière efficace du ganglion lymphatique vis-à-vis des cellules cancéreuses.

- Les résultats expérimentaux - colligés par P. STRAULI - vont dans le sens d'un rôle de barrière efficace pendant une certaine période avec destruction de cellules cancéreuses dans les ganglions, à l'issue de cette période, l'afflux de cellules tumorales entraîne une dépression des mécanismes

de défense permettant l'envahissement des ganglions et l'issue des cellules cancéreuses dans les canaux efferents (7, 21, 22, 24, 34, 45, 51, 52).

- Les expérimentations sont très nombreuses et leurs modalités très diverses : elles utilisent le plus souvent le rat ou le lapin, et des cellules du carcinome V_2 du lapin. La durée de la rétention des cellules est entièrement fonction de la technique expérimentale et aucun modèle réalisé jusqu'à présent ne semble se rapprocher suffisamment des cancers humains pour permettre de donner une idée de cette durée chez l'homme.

- Une expérimentation réalisée chez le lapin (52) va tout à fait dans le sens de notre hypothèse en ne mettant en évidence un passage à travers le ganglions poplitée de cellules cancéreuses (carcinomes Brown Pierce et V_2), que lorsque celui-ci est massivement envahi.

- L'histiocytose sinusale (décrite par Black) et l'augmentation du volume des follicules par hyperplasie lymphoïde observées au niveau des ganglions régionaux non envahis semblent jouer un rôle important dans l'arrêt de la progression des cellules tumorales, en obstruant le sinus sous-capsulaire études lymphographiques de Fish (23).

L'histiocytose sinusale est également à l'origine de la destruction et de la phagocytose d'un certain nombre de cellules cancéreuses. Ces réactions réticulo-endothéliales dépendent de la greffe tumorale employée, selon qu'elle est homologue ou hétérologue.

Le rôle pronostique favorable de l'histiocytose sinusale est démontré chez l'Homme dans une étude des cancers du sein (16). Ce rôle pronostique n'avait pas été retrouvé pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures lors d'une enquête antérieure à l'Institut Gustave Roussy. Il serait intéressant de reprendre cette étude en tenant compte de la rupture capsulaire ce qui pourrait donner une idée de ce que devient le rôle de barrière des ganglions dans les cas N+ R+. Toutefois on conçoit que la fonction de filtre des ganglions à moins d'importance quand les cellules tumorales ont quitté massivement le réseau lymphatique.

L'existence de communications lympho-veineuses intra-ganglionnaires pourrait diminuer l'intérêt carcinologique du rôle de barrière des ganglions s'il était démontré que des cellules cancéreuses peuvent les emprunter. Mais leur existence anatomique n'est pas admise par tous et aucune démonstration n'a été faite de la possibilité pour des cellules cancéreuses de les emprunter (5, 43, 44, 45).

D - PRODUCTION D'ANTICORPS PAR LES GANGLIONS REGIONAUX.

L'hyperplasie lymphocytaire témoigne de cette production, mais son rôle vis à vis de la croissance tumorale est très controversé. Certains auteurs accordent aux ganglions régionaux un rôle immunologique important pendant une première courte période de la maladie cancéreuse, le relai étant ensuite pris par une production d'anticorps systémique (10-12) Pour d'autres les anticorps produits par les ganglions régionaux n'ont aucune action sur la croissance tumorale (4, 8, 26).

A travers toutes ces incertitudes, il n'est pas interdit de penser, que le rôle favorable d'un grand nombre de ganglions non envahis, dans les cas N+ R-, peut tenir à une importante production d'anticorps.

E - NOMBRE DE GANGLIONS SAINS

Si on admet que le rôle pronostique du nombre de ganglions sains relève en partie de phénomènes physio-pathologiques, quels peuvent être ces phénomènes ?

Rouvières a montré que les adultes décédés de maladies tuberculeuses ou cancéreuses avaient un nombre de ganglions supérieur à celui des adultes sains du même âge et égal à celui des nourrissons. Au cours de la vie des ganglions involuent et sont capables de se reconstituer lors d'une agression. L'importance de ce processus est peut-être un reflet de la qualité des défenses de l'hôte.

Un grand nombre de ganglions régionaux peut permettre une meilleure réaction immunologique au début de la maladie, ou bien diminuer la probabilité d'un trajet lymphatique direct ou pauvre en relais ganglionnaires, entre la tumeur primitive et le flux sanguin, etc....

De toute manière, si les ganglions sains jouent un rôle efficace de défense, ce rôle est sans doute limité, d'après les résultats expérimentaux à une première phase de la maladie cancéreuse. La rupture capsulaire représente ou inaugure une seconde phase durant laquelle les ganglions régionaux ne jouent plus aucun rôle.

F - PROBLEME DE LA CONDUITE A TENIR VIS A VIS DES GANGLIONS

Durant la phase où les ganglions "sains" ont sans doute une utilité (pas de rupture capsulaire, peu ou pas de ganglions envahis), faut-il les détruire ou les supprimer ? Seul un essai thérapeutique contrôlé chez l'Homme peut permettre de répondre à cette question. Un tel essai est actuellement en cours à l'Institut Gustave Roussy pour les cancers buccaux sans adénopathies clinique (No) : un groupe subit un évidement systématique, l'autre ne le subit qu'à l'apparition d'adénopathies. Le choix des cas No est un pis aller, puisque parmi eux existe des malades ayant un important envahissement ganglionnaire, mais nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de technique permettant une meilleure connaissance de l'envahissement ganglionnaire avant l'intervention (à part, peut-être, la lymphographie, mais elle ne semble pas être anodine).

Dans les cas N+ R+ l'évidement le plus large possible semble justifié. Malheureusement, ceci n'implique pas une conduite thérapeutique, puisque nous n'avons aucun moyen de reconnaître l'effraction capsulaire avant l'intervention.

- CONCLUSIONS -

Ce travail a été effectué à partir des dossiers médicaux et des rapports anatomo-pathologiques de tous les malades porteurs d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures ayant subi un évidement ganglionnaire à l'Institut Gustave Roussy de 1957 à 1969. Sur les 948 malades de cette enquête, 700 peuvent entrer dans l'étude pronostique.

Cette étude quantitative complète une première exploitation de l'enquête qui avait surtout porté sur des critères qualitatifs de l'envahissement ganglionnaire et dont les résultats figurent dans un livre de Y. CACHIN, Y. GUERRIER, J. PINEL (9).

1) L'étude quantitative précise la signification de certains critères qualitatifs :

- la rupture capsulaire.

Elle semble avoir une grande importance biologique.

La signification péjorative de sa découverte dans la pièce d'évidement, quant à la survie ultérieure semble justifier sa mention dans la classification T N M pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures : N+ étant subdivisé en N+ R- = cas envahis sans rupture capsulaire
en N+ R+ = cas envahis avec rupture capsulaire.

La distribution du nombre de ganglions en rupture capsulaire et le fait que l'information pronostique fournie par l'effraction capsulaire soit indépendante du nombre de ganglions qu'elle intéresse (voir tableau) suggère que celle-ci est peut-être une conséquence d'un phénomène général, impliquant des modifications dans les relations hôte-tumeur.

- les embolies tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et les veinules.

85 % des cas avec embolies tumorales sont N+ R+ ; aucune embolie n'est constatée dans les cas N- et sur 14 cas avec un seul ganglion envahi. Leur incidence croît avec le nombre de ganglions en rupture. Une étude

pronostique correcte de ce facteur ne pourra être effectuée qu'avec un plus grand nombre de cas et un recul plus long.

2) Autres conclusions tirées de l'étude quantitative.

- L'influence du nombre de ganglions sur la survie à partir de l'évidement est résumée sur le tableau suivant :

	NTG ↗	NGE ↗	NGNE ↗	NGR ↗
N -	→			
N+ R-	↗	↘	↗	↘
N+ R+	↗	→	↗	→

Variations de la survie
quand le nombre de gan-
glions croît.

- NTG : nombre total de ganglions
- NGE : nombre de ganglions envahis
- NGNE : nombre de ganglions non envahis
- NGR : nombre de ganglions en rupture capsulaire.
- N- : pas d'envahissement ganglionnaire
- N+ R- : envahissement sans rupture capsulaire
- N+ R+ : envahissement avec rupture capsulaire.

- Progression de l'envahissement ganglionnaire lorsqu'il n'y a pas de rupture capsulaire.

Cette progression semble s'effectuer de proche en proche, un ganglion proximal ne permettant l'envahissement de ganglions plus distaux que lorsqu'il est lui-même envahi.

Ceci est un schéma général qui n'exclue pas que certains relais puissent être "sautés".

Plus le nombre de ganglions envahis est grand, plus la survie ultérieure à l'évidement est courte.

- Signification du rôle pronostique du nombre de ganglions sains

. Dans les cas N+ R-

Ce rôle pronostique semble ici moindre que dans les cas N+ R+.

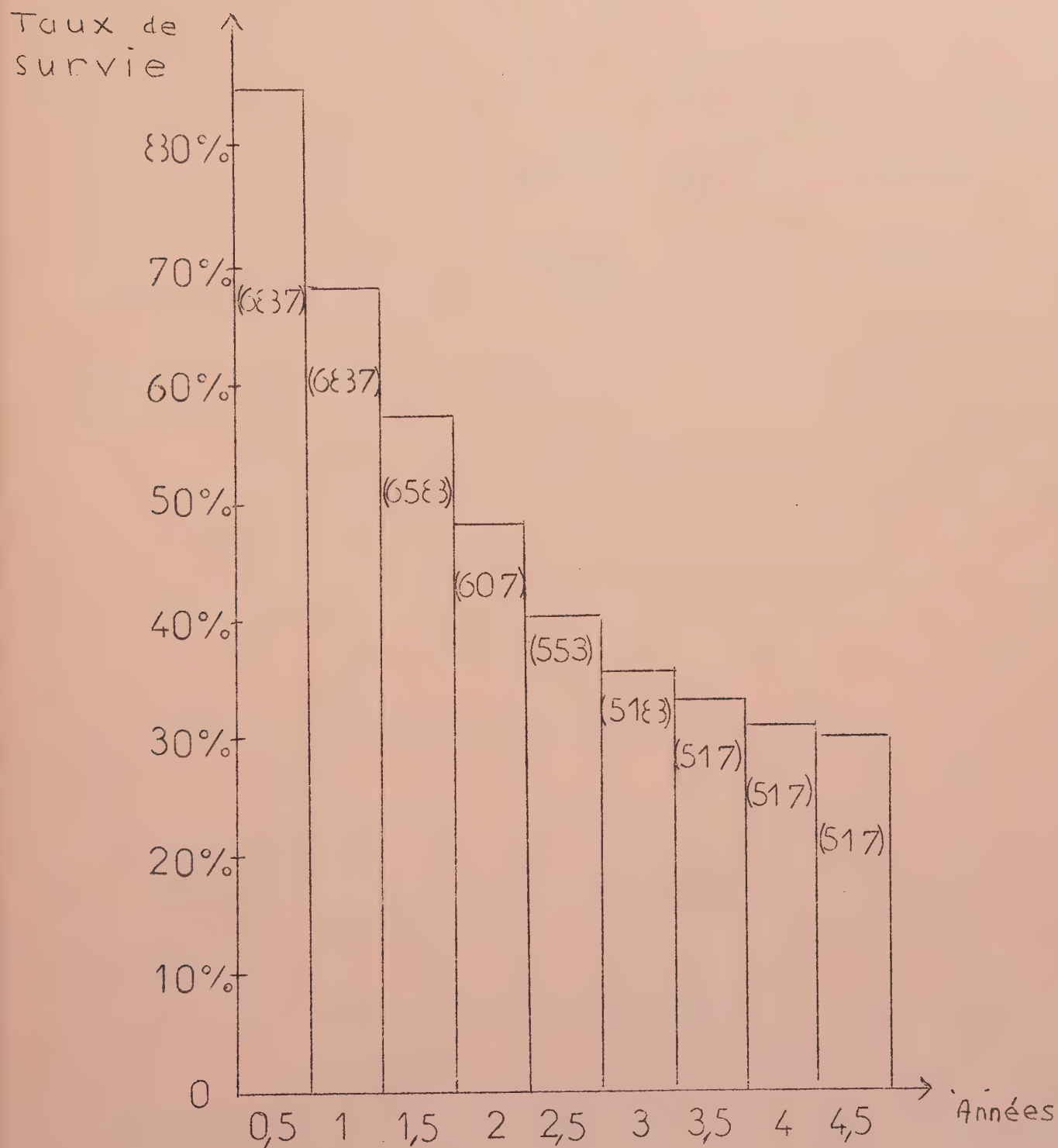
Il n'existe que lorsque la pièce ne comporte que 1 ou 2 ganglions envahis.

Il est possible que l'existence de nombreux ganglions régionaux soit un facteur favorable.

. Dans les cas N+ R+

Il semble qu'ici, la signification du rôle pronostique du nombre de ganglions sains soit surtout d'ordre chirurgical, celui-ci reflétant le caractère complet de l'évidement.

Cette enquête, dans laquelle aucun facteur n'est contrôlé, ne permet pas d'affirmer un lien de causalité entre deux paramètres statistiquement liés. La plupart des liaisons observées n'autorisent qu'à formuler des hypothèses physio-pathologiques qui demanderaient à être précisées expérimentalement.



GRAPHIQUE N°1: taux de survie de l'ensemble des malades.

Origine de survie : premier évidement ganglionnaire. Les effectifs sont indiqués entre parenthèses.

intensité de l'enva- hissement	N -	cellulaire ou demi- ganglion	ganglion total	rupture capsulaire
taux de survie à 3 ans	65%	44%	34%	16%
	(158)	(25)	(176)	(213)

$$p < 0,001$$

TABEAU N° 2 : Taux de survie à 3 ans en fonction de l'intensité de l'envahissement ganglionnaire.

Les effectifs sont entre parenthèses.

Test du χ^2 .

type d'envahis- sement	N -	N + R -	N + R +
taux de survie à 3 ans	65%	33%	16%
	(158)	(230)	(213)

$$p < 0,001$$

TABEAU N° 3 : Taux de survie à 3 ans en fonction de l'intensité d'envahissement résumée en trois classes.

Les effectifs sont entre parenthèses.

Test du χ^2 .

cas N⁺

-10-

* nombre de types d'évidements	nombre total de Ganglions	nombre de Ganglions non envahis	nombre de Ganglions envahis
SM	6 (26)	4 (183)	1,6 (183)
2 SM	12 (46)	10 (7)	3,7 (7)
JC + PI	26 (217)	22 (161)	3,8 (161)
JC+PI+SM	27 (256)	24 (197)	3,5 (197)
JC+PI+2SM	33 (97)	29 (69)	3,9 (69)

P<0,001

P<0,001

N.S.

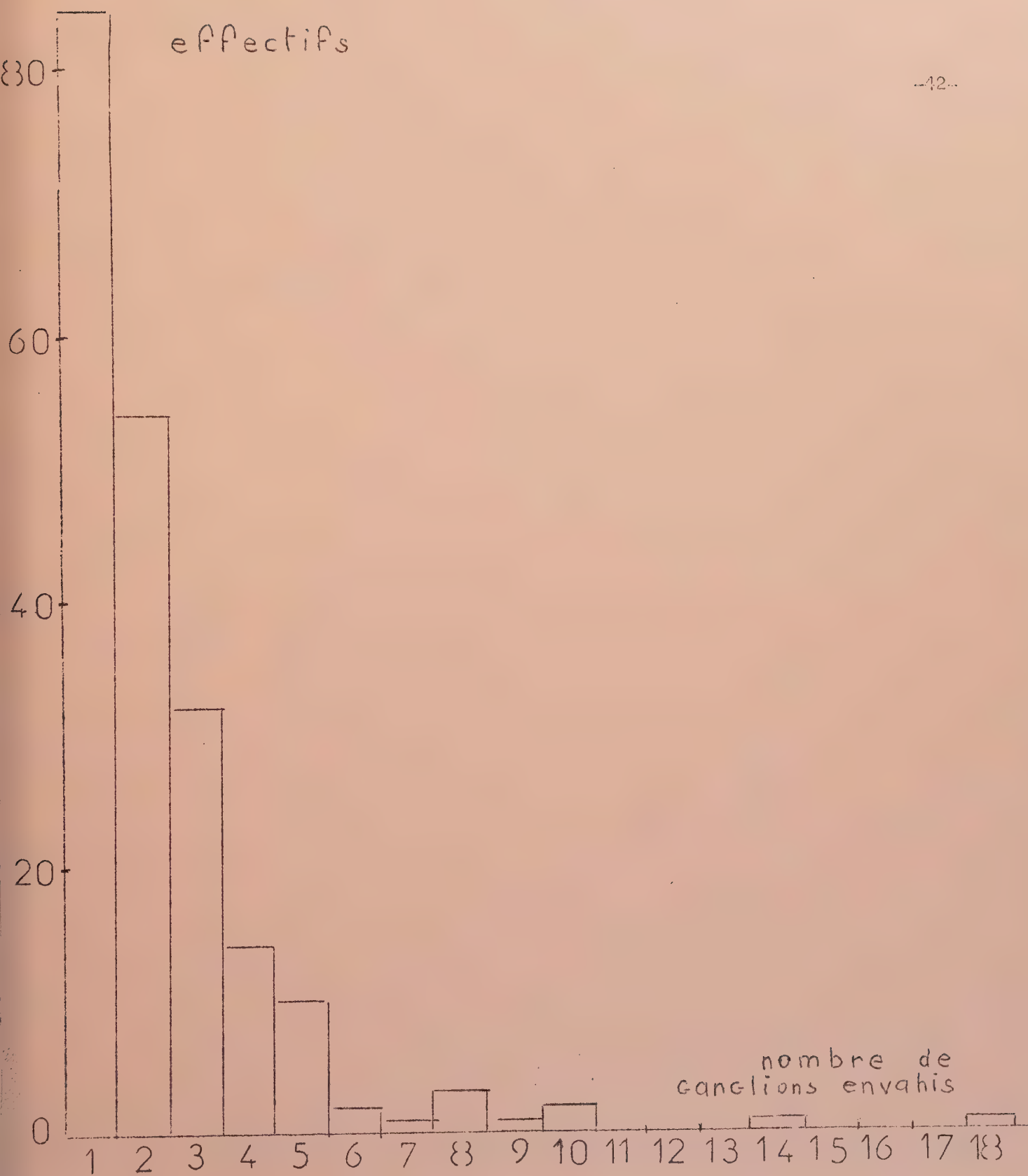
*

SM : sous-mento-maxillaire

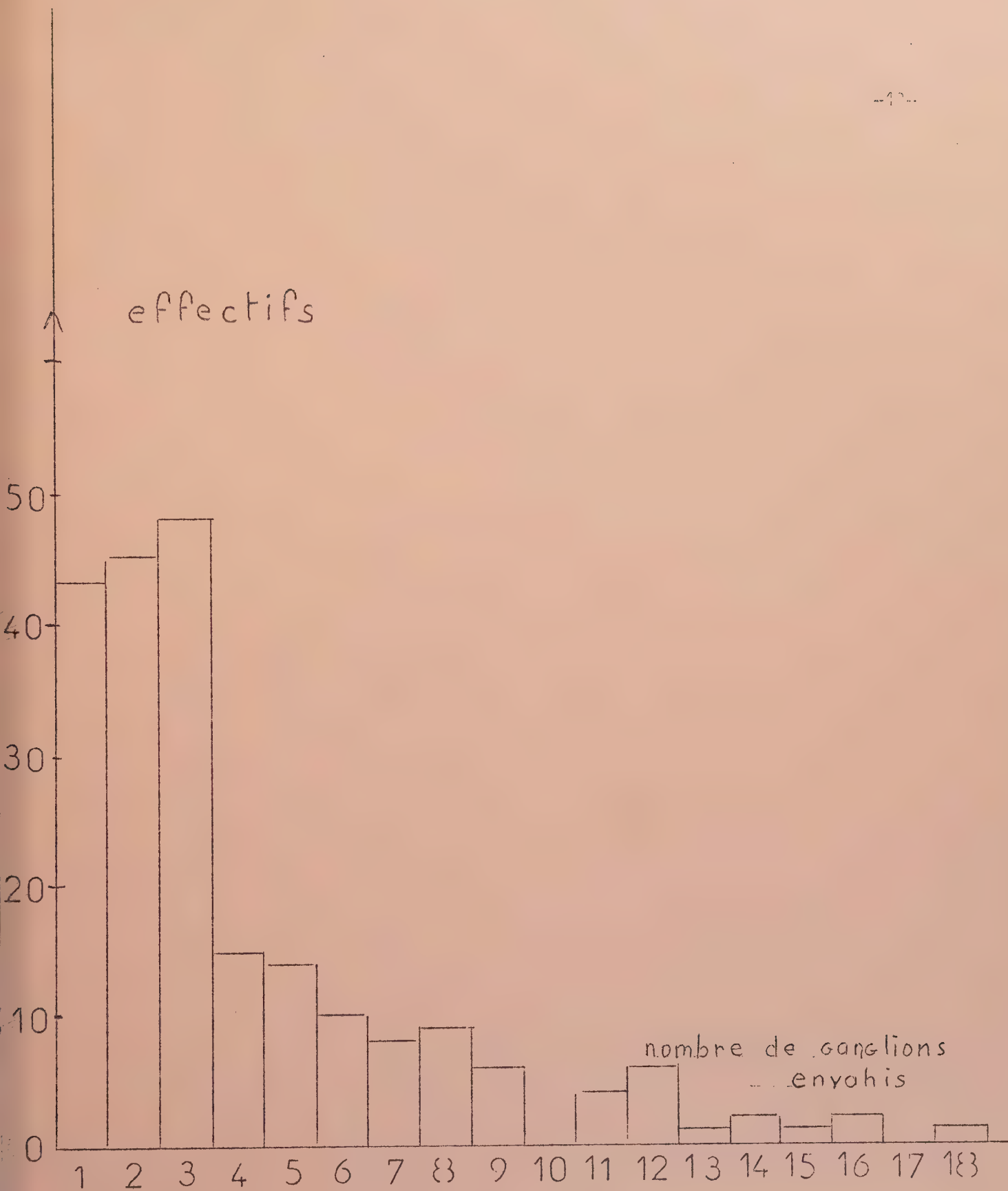
JC : jugulo-carotidien

PI : postero-inférieur

TABEAU N° 4 : Nombre de ganglions en fonction du type d'évidement. Le nombre moyen de ganglions est indiqué au centre des cases. Les effectifs totaux pour chaque type d'évidement sont entre parenthèses.



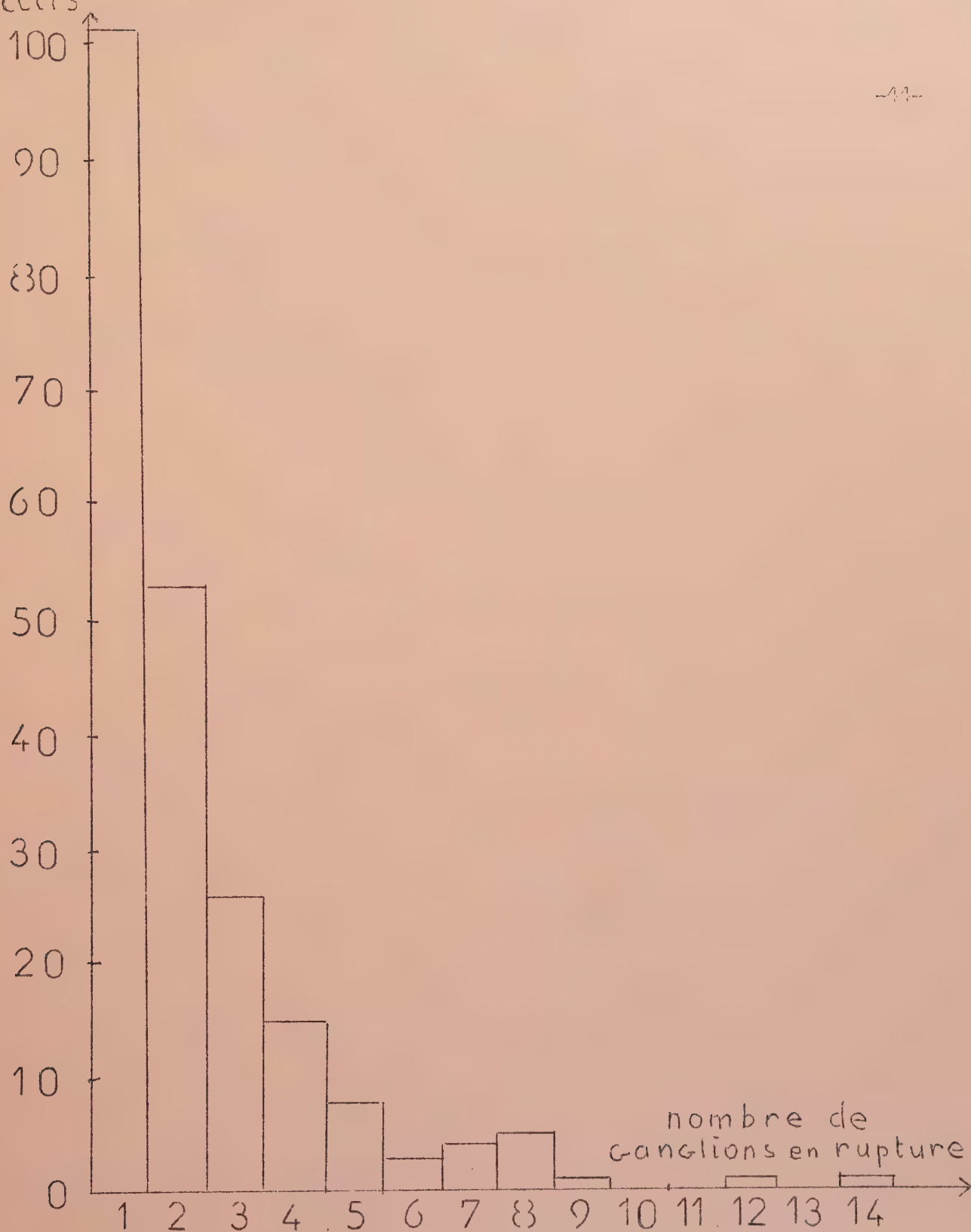
GRAPHIQUE N° 7 : Histogramme du nombre de ganglions envahis dans les cas N+ R-.



GRAPHIQUE N° 7bis : Histogramme du nombre de ganglions envahis dans les cas N+ R+

effectifs

44

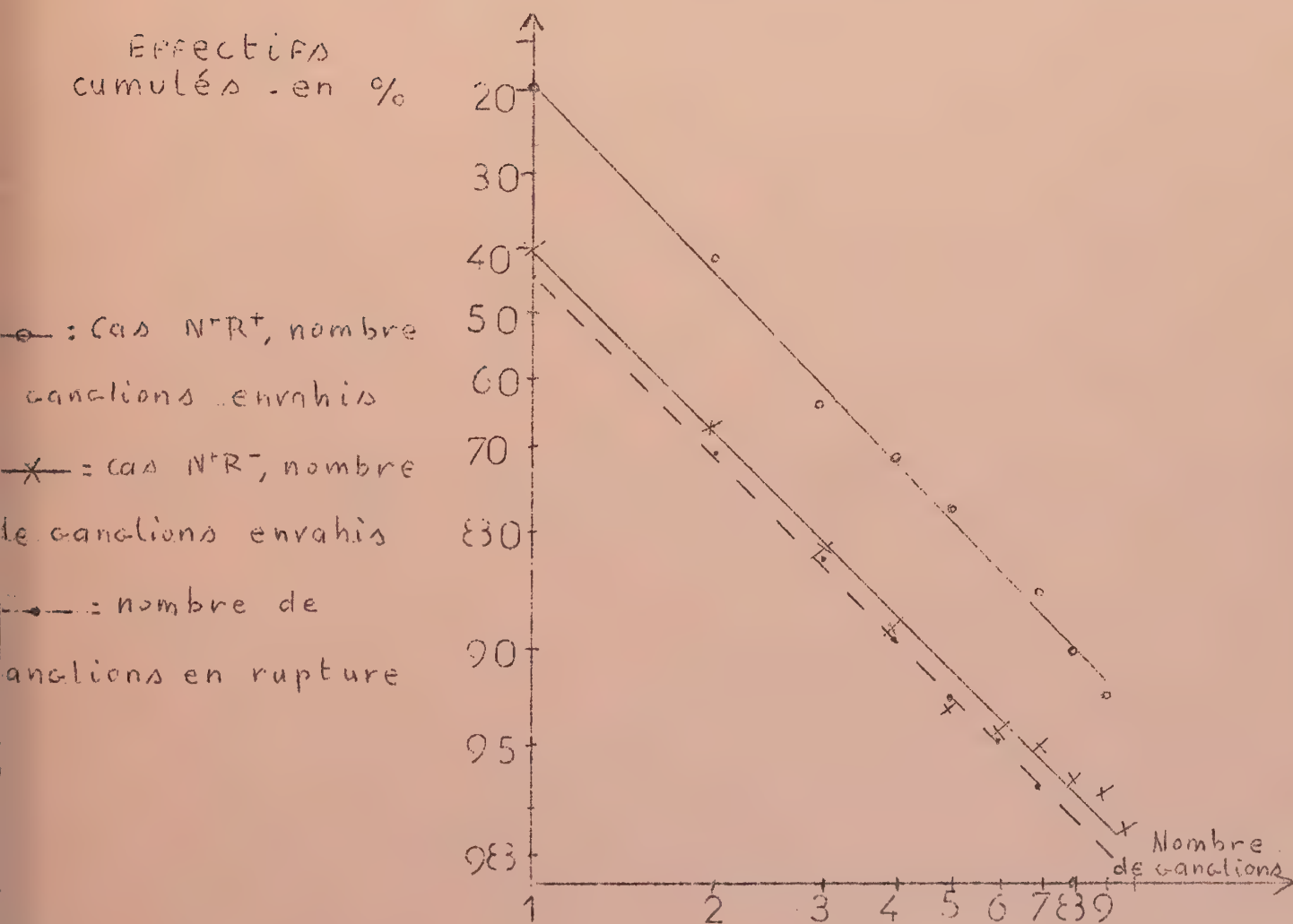


GRAPHIQUE N° 8 : Histogramme du nombre de ganglions en rupture capsulaire.

types d'envahissement	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
nombre de ganglions envahis	2,6 (2083)	4,7 (219)

$P < 0,001$

TABEAU N° 9 : Comparaison du nombre de ganglions envahis dans les cas avec et sans rupture capsulaire.



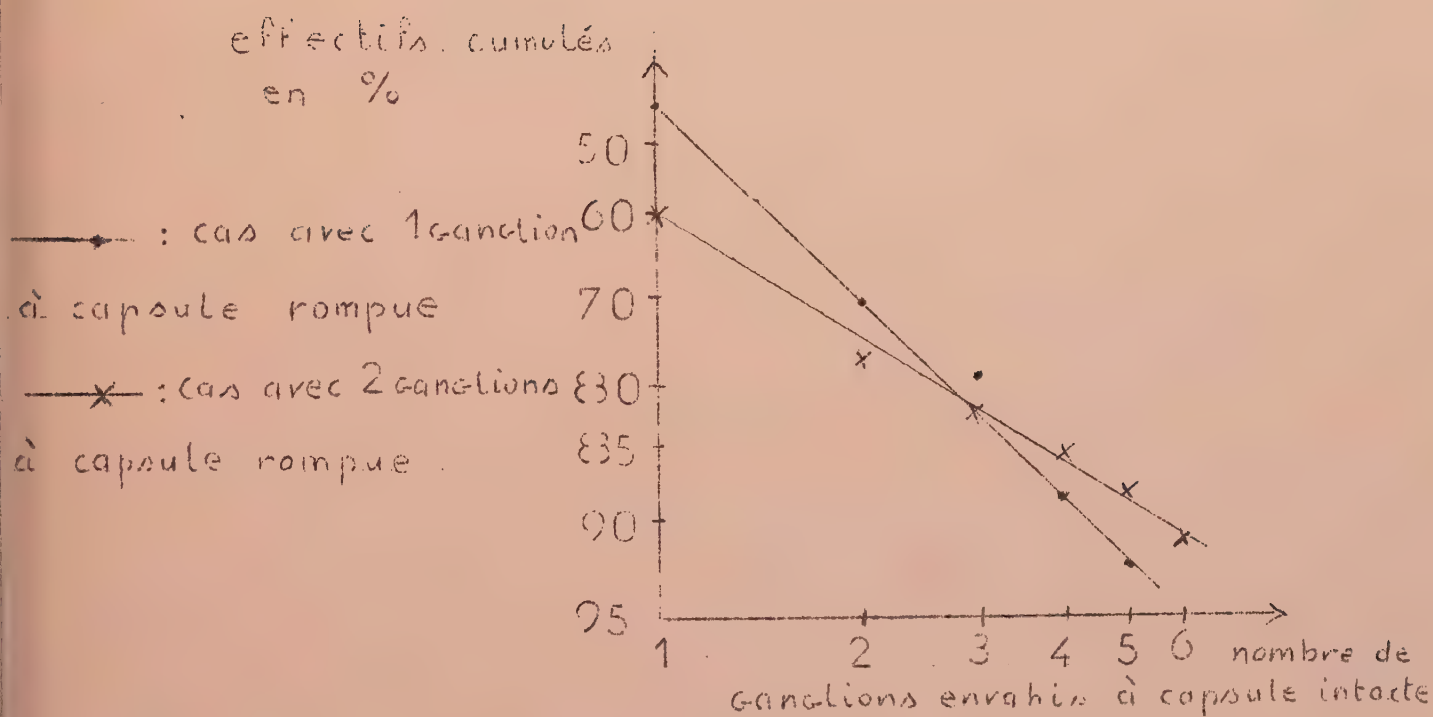
GRAPHIQUE N° 10 : Tracé sur papier "Logarithmo-Probits" des distributions 7,7^{bis}, et 8.

nombre de ganglions envahis de ganglions - 1 en rupture	1		2		3		4 à {}	
- 1	observé	calculé	observé	calculé	observé	calculé	observé	calculé
0	26	26,1	16	14,3	4	3,6	10	2
1	19	1	21	23,83	6	6,6	6	7,9
2			11	9,7	4	4	6	13,3
3					1	0,83	10	12,2
4							7	7,2
5							1	2,9
6							4	0,83
7							3	0,15
{}							0	0,01
paramètre estimé	0,41		0,45		0,383		0,46	

TABEAU N° 11 : Distribution du nombre de ganglions en rupture, dans les cas N+ R+, pour un nombre donné de ganglions envahis. Sont indiqués : - les effectifs observés - les effectifs calculés selon la loi binomiale - l'estimation du paramètre de la loi binomiale.

nombre de ganglions de ganglions en rupture	1		2		3		4		> 4	
	observé	calculé	observé	calculé	observé	calculé	observé	calculé		
0	834	834	54	45	32	17,6	14	83		
1	43	43	26	43,6	16	35	4	12		
2			19	10,4	21	21	6	7		
3					11	4,4	4	1,83		
4							1	0,2		
paramètre estimé	0,34		0,32		0,37		0,283		0,35	

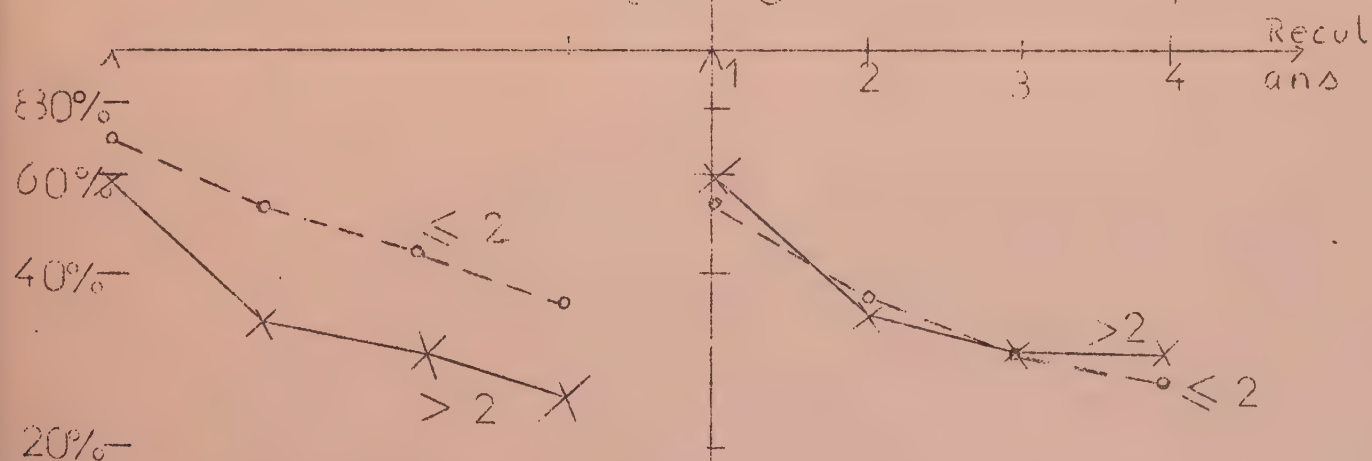
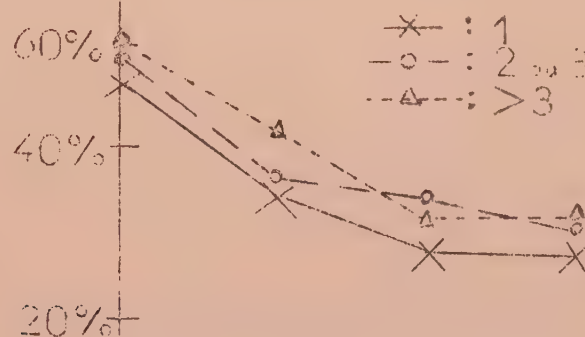
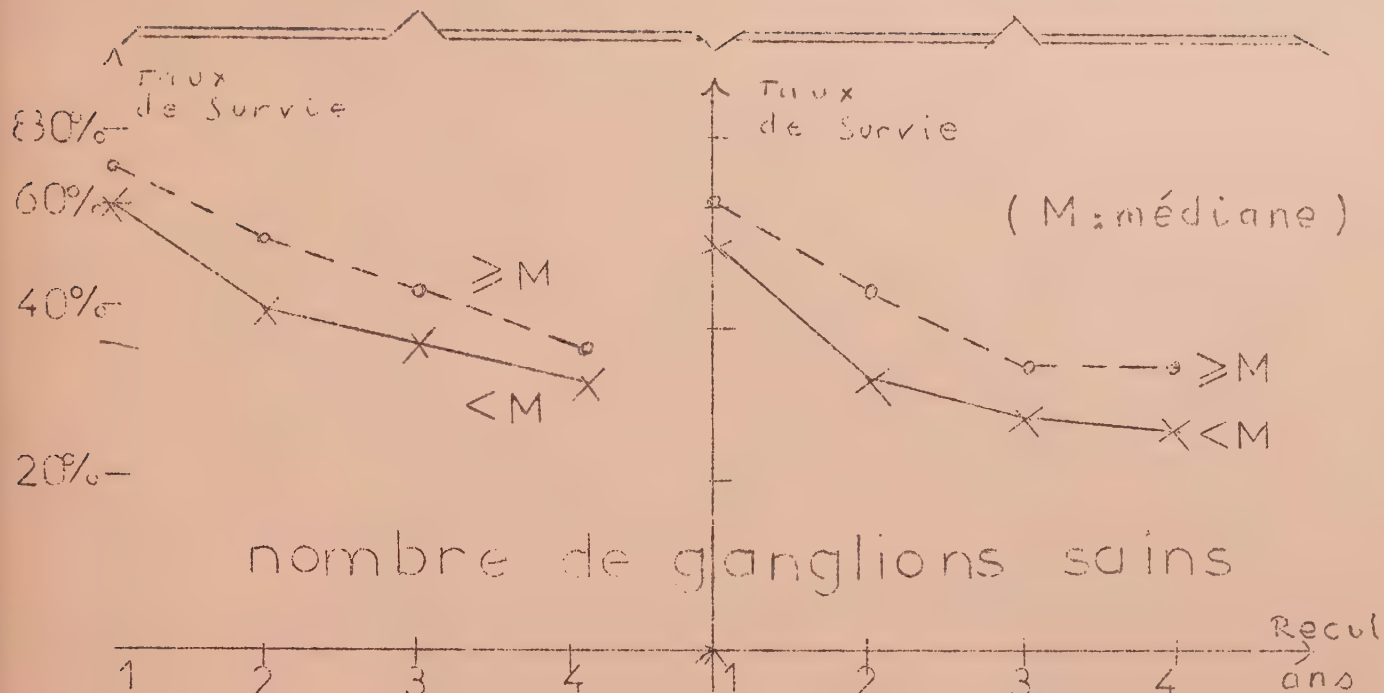
TABLEAU N° 12 : Distribution du nombre de ganglions en rupture, dans tous les cas N+R- et N+R+, pour un nombre donné de ganglions envahis. Sont indiqués :
 - les effectifs observés - les effectifs calculés selon la loi binomiale
 - l'estimation du paramètre de la loi binomiale.



GRAPHIQUE N° 13 : Distribution en échelle "logarithmo-Probits" du nombre de ganglions envahis à capsule intacte dans les cas où coexistent 1 et 2 ganglions en rupture.

N⁺R⁻

N⁺R⁺



nombre de ganglions envahis

GRAPHIQUE N° 14 : Taux de survie à 1, 2, 3 et 4 ans (calculés par la méthode actuarielle) en fonction du nombre de ganglions. Les taux de survie sont en échelle logarithmique.

types d'envahissement survie à 2 ans types d'évidement		N^-	$N^+ R^-$	$N^+ R^+$
JC + P1	vivants	29 (23)	27 (26)	26 (20)
	décédés	22 (12)	24 (33)	21 (43)
JC + P1 + SM	vivants	26 (26)	31 (35)	32 (27)
	décédés	20 (10)	27 (43)	23 (53)
JC + P1 + 2SM	vivants	35 (17)	36 (18)	37 (7)
	décédés	30 (10)	31 (14)	31 (13)

N.S. $p < 0.05$ $p < 0.001$

TABLEAU N° 15 : Liaison entre le nombre total de ganglions et le taux de survie à 2 ans. Sont indiqués : la moyenne du nombre de ganglions et, entre parenthèses, les effectifs. Le test (dit d'ajustement) est pratiqué sur l'ensemble de la colonne.

type d'envahissement survie à 2 ans types d'évidement		tous les N^+	$N^+ R^-$	$N^+ R^+$
JC+PI	vivants	24 (46)	25 (20)	22 (20)
	décédés	19 (76)	21 (33)	17 (43)
JC+PI+SM	vivants	28 (62)	29 (35)	27 (27)
	décédés	21 (96)	24 (43)	19 (53)
JC+PI+2SM	vivants	33 (25)	34 (18)	30 (7)
	décédés	27 (27)	28 (14)	25 (13)

$P < 0,001$ $P < 0,025$ $P < 0,001$

TABEAU N° 16 : Liaison entre le nombre de ganglions non envahis et le taux de survie à 2 ans. Sont indiqués : la moyenne du nombre de ganglions et, entre parenthèses, les effectifs. Ajustement prenant en compte le type d'évidement.

types d'envahissement nombre de ganglions envahis	tous les N^+	N^+R^-	N^+R^+
≤ 2	45% (1837)	53% (116)	32% (71)
> 2	34% (145)	34% (53)	34% (92)
	$P < 0,05$	$P < 0,025$	N.S.

TABEAU N° 17 : Liaison entre le nombre de ganglions envahis et le taux de survie à 2 ans. Les pourcentages indiqués sont les taux de survie. Test utilisé : χ^2

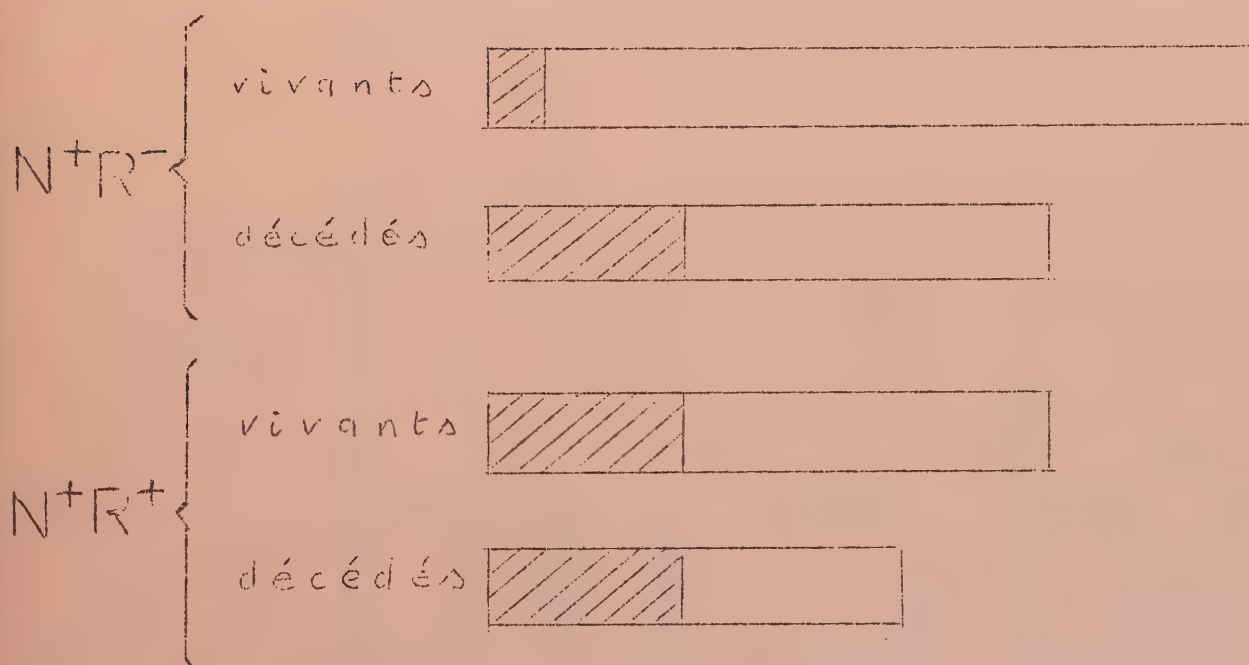
types d'envahissement Survie à 2 ans	tous les N^+	N^+R^-	N^+R^+
vivantes	88 (133)	92 (72)	84 (54)
décédées	84 (199)	88 (90)	81 (109)
	$P < 0,01$	$P < 0,01$	N.S.

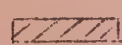
TABEAU N° 18 : Liaison entre le pourcentage de ganglions non envahis et le taux de survie à 2 ans. Les tests ont utilisé le Ln de la variable, mais ce sont les pourcentages eux-mêmes qui figurent sur le tableau. Test utilisé : comparaison de moyennes.

nombre de ganglions en rup- ture	1	2 ou 3	> 3
taux de survie à 2 ans	32% (82)	33% (55)	33% (26)

N.S.

TABEAU N° 19 : Liaison entre le nombre de ganglions à capsule rompue et le taux de survie à 2 ans. Les pourcentages indiqués sont les taux de survie.
Test du χ^2 .



 : ganglions envahis

 : ganglions non envahis

FIGURE N° 20 : Schéma résumant le rôle pronostique du nombre de ganglions.

nombre de survie à 2 ans \ nombre de ganglions envahis	≤ 2	> 2
vivants	30 (61)	25 (183)
décédés	22 (55)	26 (35)

$p < 0,001$

N. S.

TABEAU N° 21 : Influence du nombre de ganglions sains sur le taux de survie à 2ans, à nombre de ganglions envahis constant dans le cas N+ R-. Test utilisé, comparaison de moyennes et test "t" de Student. Les moyennes du nombre de ganglions non envahis figurent sur le tableau. (L'ajustement maintenant constant le type d'évidement donne les mêmes résultats.

nombre de radio- thérapie pré- opératoire \ nombre de ganglions	tous les cas	cas N ⁺ seulement		
	nombre total de ganglions	nombre de ganglions envahis	nombre de ganglions non envahis	% de ganglions non envahis
oui	25 (260)	3 (201)	21 (201)	86 (201)
non	31 (249)	4 (1835)	26 (1835)	85 (1835)

$p < 0,001$ $p < 0,02$ $p < 0,001$ N. S.

TABEAU N° 22 : Influence de la radiothérapie pré-opératoire sur le nombre de ganglions. Les nombres de ganglions moyens figurent dans les cases. Test utilisé : comparaison de moyennes. (Les résultats sont identiques, pour le nombre de ganglions envahis quand on prend son logarithme, pour le nombre total de ganglions et le nombre de ganglions "sains" quand on tient compte, par un ajustement, du type d'évidement).

type d'enva- hisement	survie à 2 ans	radiothérapie pré-opé- ratoire	
		oui	non
N ⁺ R ⁻	vivants	26 (38)	31 (39)
	décédés	22 (50)	26 (39)
N ⁺ R ⁺	vivants	23 (24)	27 (30)
	décédés	17 (62)	22 (47)

$p < 0,001$ $p < 0,025$

TABLEAU N° 23 : Influence sur le taux de survie à 2 ans du nombre de ganglions sains selon que les chaînes ganglionnaires ont été ou non irradiées avant l'évidement.

Test utilisé : ajustement tenant compte de l'existence ou de l'absence de ganglions dont la capsule est rompue.

radiothérapie nombre pré-opéra- de ganglions toire envahis	radiothérapie pré-opé- ratoire	
	oui	non
≤ 2	44 % (94)	55 % (82)
> 2	39 % (44)	36 % (50)

N . S . $p < 0,05$

TABLEAU N° 24 : Influence sur le taux de survie à 2 ans du nombre de ganglions envahis dans les cas N⁺ R⁻, selon que les chaînes ganglionnaires ont été, ou non irradiées avant l'évidement.

type d'évidement \ nombre de ganglions	type d'intervention	"monobloc"	en 2 temps
JC + PI	total	32	25
	non envahis	28	21
	envahis	(27) 4	(134) 4
JC+PI+SM	total	40	27
	non envahis	31	24
	envahis	(7) 9	(120) 3
JC+PI+2 SM	total	41	33
	non envahis	38	29
	envahis	(2) 3	(67) 4

nombre total de ganglions ----- : $p < 0,001$

nombre de ganglions non envahis ---- : $p < 0,001$

nombre de ganglions envahis ----- : N. S.

TABEAU N° 25 : Comparaison du nombre de ganglions dans les opérations en un temps ou en deux temps.

type d'intervention	"monobloc"	en 2 temps
taux de survie à 2 ans	55 % (383)	46 % (3839)

N.S.

TABEAU N° 26 : Taux de survie à 2 ans selon que l'évidement ganglionnaire et l'exérèse de la tumeur primitive ont été effectués en un ou deux temps.

Test du χ^2 .

type d'évi- dement	survie à 2 ans	type d'enva- hisement	tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC + P ₁	vivants		23 (383)	24 (22)	21 (16)
	décédés		183 (66)	20 (283)	16 (383)
JC + P ₁ + SM	vivants		27 (583)	283 (34)	26 (24)
	décédés		21 (94)	24 (43)	183 (51)
JC + P ₁ + 2 SM	vivants		33 (24)	34 (17)	30 (7)
	décédés		27 (27)	283 (14)	25 (13)

$p < 0,001$ $p < 0,025$ $p < 0,001$

TABEAU N° 27 : indique que le rôle pronostique du nombre de ganglions sains persiste lorsqu'on élimine de l'étude les interventions "monobloc".

siège de la tumeur primitive Groupe de chirurgiens	lèvre	• langue mobile • plancher buccal • cavité buccale	• base de langue • langue sans précision	amygdale	hypo- pharynx	larynx	autres sièges
I	2%	16%	5%	23%	25%	20%	9%
II	5%	24%	11%	283%	10%	16%	6%
taux de survie à 2 ans *	833%	62%	50%	50%	41%	61%	55%

* à partir du 1^{er} bilan à l'E.G.R.

$p < 0,001$

TABEAU N° 28 : Comparaison les distribution du siège de la tumeur primitive dans chaque groupe de chirurgiens. Les pourcentages indiqués dans les deux lignes supérieures représentent la fréquence de chaque siège dans un groupe de chirurgiens. Les taux de survie pour chaque siège figurent dans la ligne du bas pour mémoire. (Les cas étudiés sont tous ceux de l'étude quantitative de l'envahissement ganglionnaire).

Groupe de chirurgiens T du T.N.M.	I	II	Groupe de chirurgiens types d'enva- hissement	I	II
T ₁ T ₂	33 % (95)	46 % (175)	N ⁻	283% (102)	29% (147)
T ₃ T ₄	67 % (18383)	54 % (200)	N ⁺ R ⁻	383% (141)	32% (159)
			N ⁺ R ⁺	34 % (125)	39% (195)
p < 0,001			N.S.		

TABLEAU N° 29 : T du T N M et modalités d'envahissement ganglionnaire en fonction du groupe de chirurgiens. Figurent sur le tableau : les effectifs entre parenthèses et les pourcentages pour un groupe de chirurgiens donné. Les chiffres portent sur l'ensemble des malades de l'enquête. Test du χ^2 .

T du T.N.M.	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
nombre de ganglions envahis	4,2 (183)	3,3 (91)	3,7 (130)	3,2 (36)	<u>N.S.</u>

TABLEAU N° 30 : Nombre de ganglions envahis en fonction du T de la classification T N M.

Test utilisé : analyse de variance après transformation logarithmique.

Groupe de chirurgiens	I	II
pourcentage d'opérations "monobloc"	20% 43/219	4 % 13/351

$$p < 0,001$$

TABEAU N° 31 : Comparaison du pourcentage d'opérations "monobloc" dans chaque groupe de chirurgiens.

Test du χ^2 .

Type d'évidement Groupe de chirurgiens	JC + PI	JC + PI + SM	JC + PI + 2 SM
I	50% (121)	39% (96)	11 % (283)
II	32 % (116)	48% (177)	20% (75)

$$p < 0,001$$

TABEAU N° 32 : Comparaison de la distribution des trois principaux types d'évidement pour chaque groupe de chirurgiens.

Test du χ^2 .

type d'envahissement groupe de chirurgiens	N ⁻	tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺	tous les N ⁺
I	76 % (33)	48 % (133)	54 % (72)	41 % (61)	45 % (115)
II	66 % (62)	35 % (199)	41 % (97)	28 % (102)	35 % (192)
	N.S.	p<0,02	N.S.	N.S.	N.S.
			p<0,10	p<0,10	p<0,10

TABLEAU N° 33-34: Comparaison du taux de survie à 2 ans pour chaque groupe de chirurgiens en fonction du type d'envahissement ganglionnaire.

Tableau 35 : quels que soient les modalités opératoires.

Tableau 36 : opérations "monobloc" exclues.

Test du 2.

type d'évidement	type d'envahissement groupe de chirurgiens	N ⁻	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC+PI	I	36 (23)	28 (39)	28 (44)
	II	19 (23)	22 (28)	22 (32)
JC+PI+SM	I	28 (20)	29 (39)	30 (29)
	II	24 (31)	29 (50)	24 (62)
JC+PI + 2 SM	I	31 (6)	37 (10)	35 (9)
	II	35 (21)	30 (27)	36 (18)

p<0,01 p=0,06 p<0,01
(interaction significative)

TABLEAU N° 37 : Comparaison du nombre total de ganglions prélevés par les chirurgiens de chaque groupe. Test utilisé : ajustement tenant compte du type d'évidement. Dans les cas N- le rôle du chirurgien est différent selon le type d'évidement, ce qui en rend l'interprétation difficile.

type d'envahissement groupe de chirurgiens	N ⁻	tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
I	76 % (33)	48 % (133)	54 % (72)	41 % (61)
II	66 % (62)	35 % (199)	41 % (97)	28 % (102)

N.S. $p < 0,02$ N.S. $p < 0,10$ N.S. $p < 0,10$

tous les N ⁺
I 45 % (115)
II 35 % (192)

N.S. $p < 0,10$

TABEAU N° 33-34: Comparaison du taux de survie à 2 ans pour chaque groupe de chirurgiens en fonction du type d'envahissement ganglionnaire.

Tableau 35 : quels que soient les modalités opératoires.

Tableau 36 : opérations "monobloc" exclues.

Test du 2.

type d'évidement	groupe de chirurgiens	type d'envahissement	N ⁻	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC+PI	I		36 (23)	28 (39)	28 (44)
	II		19 (23)	22 (28)	22 (32)
JC+PI+SM	I		28 (20)	29 (39)	30 (29)
	II		24 (31)	29 (50)	24 (62)
JC+PI+2 SM	I		31 (6)	37 (10)	35 (9)
	II		35 (21)	30 (27)	36 (18)

$p < 0,01$ $p = 0,06$ $p < 0,01$
(interaction significative)

TABEAU N° 37 : Comparaison du nombre total de ganglions prélevés par les chirurgiens de chaque groupe. Test utilisé : ajustement tenant compte du type d'évidement. Dans les cas N⁻ le rôle du chirurgien est différent selon le type d'évidement, ce qui en rend l'interprétation difficile.

type d'évidement \ groupe de chirurgiens \ type d'envahissement		tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC+PI	I	24 4 (833)	26 2 (39)	23 5 (44)
	II	18 4 (62)	20 2 (283)	17 5 (34)
JC+PI +SM	I	26 4 (683)	26 3 (39)	25 5 (29)
	II	22 35 (112)	26 3 (50)	20 4 (62)
JC+PI +2 SM	I	33 35 (19)	24 3 (10)	31 4 (9)
	II	28 45 (45)	28 2 (27)	28 83 (183)

Signification nombre de ganglions sains: $p < 0,001$ $p < 0,06$ $p < 0,01$
 // nombre de ganglions envahis: N.S. N.S. N.S.

TABEAU N° 36 : Comparaison du nombre de ganglions non envahis (NGNE) et du nombre de ganglions envahis (NGE) prélevés par les chirurgiens de chaque groupe.

Dans chaque cas, le premier chiffre représente la moyenne du NGNE, le second la moyenne du NGE.

type d'évidement \ groupe de chirurgiens \ type d'envahissement		tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC+PI	I	23 (62)	24 (283)	22 (34)
	II	19 (72)	20 (33)	18 (39)
JC+PI +SM	I	25 (63)	26 (37)	24 (26)
	II	23 (127)	25 (57)	21 (70)
JC+PI +2 SM	I	32 (17)	35 (9)	29 (83)
	II	28 (50)	28 (283)	27 (22)

$p < 0,02$ N.S. N.S.

TABEAU N° 37 : Comparaison du nombre de ganglions sains prélevés par chaque groupe de chirurgiens, lorsqu'on exclut les interventions monobloc. Test utilisé : ajustement tenant compte du type d'évidement.

groupe de chirurgiens (I)

- 61 -

type d'évidement \ survie à 2 ans \ type d'envahissement		tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC+PI	vivants	27 (29)	27 (17)	27 (12)
	décédés	20 (37)	23 (15)	17 (22)
JC+PI + SM	vivants	21 (283)	30 (17)	34 (11)
	décédés	22 (26)	25 (14)	19 (12)
JC+PI + 2 SM	vivants	36 (7)	39 (5)	283 (2)
	décédés	283 (6)	31 (4)	21 (2)

p<0,001 p<0,06 p<0,01

groupe de chirurgiens (II)

type d'évidement \ survie à 2 ans \ type d'envahissement		tous les N ⁺	N ⁺ R ⁻	N ⁺ R ⁺
JC+PI	vivants	183 (17)	22 (9)	15 (83)
	décédés	183 (39)	20 (183)	16 (21)
JC+PI + SM	vivants	25 (34)	283 (183)	22 (16)
	décédés	20 (70)	24 (29)	19 (41)
JC+PI + 2 SM	vivants	32 (183)	32 (13)	30 (5)
	décédés	27 (21)	27 (10)	26 (11)

p<0,05 N.S. N.S.

TABEAU N° 38 : Influence sur le taux de survie à 2 ans du nombre de ganglions non envahis, étudiée dans chaque groupe de chirurgiens.

Dans les cases figurent : la moyenne du nombre de ganglions sains, et, entre parenthèses, les effectifs.

Test utilisé : ajustement tenant compte du type d'évidement.

groupe de chirurgiens (I)

- 62 -

survie type à d'évidement 2 ans	type d'enva- hisement	N+R-	N+R+
JC+PI	vivants	25 (13)	27 (83)
	décédés	23 (12)	17 (20)
JC+PI + SM	vivants	29 (16)	32 (9)
	décédés	25 (14)	18 (11)
JC+PI + 2 SM	vivants	42 (4)	28 (2)
	décédés	31 (4)	21 (2)

N. S. $p < 0,01$

groupe de chirurgiens (II)

survie type à d'évidement 2 ans	type d'enva- hisement	N+R-	N+R+
JC+PI	vivants	22 (9)	15 (83)
	décédés	18 (16)	15 (183)
JC+PI + SM	vivants	27 (183)	22 (15)
	décédés	24 (29)	19 (40)
JC+PI + 2 SM	vivants	32 (13)	30 (5)
		27 (10)	26 (11)

N. S. N. S.

TABEAU N° 39 : même étude qu'au tableau n° 38, on a ici exclu les interventions monobloc.

type d'envahissement Groupe de chirurgiens	N+ R-		N+ R+	
	I	II	I	II
coefficient de corrélation	- 0,09 (8383)	- 0,11 (120)	+ 0,183 (832)	+ 0,001 (137)
	N.S.	N.S.	p < 0,10	N.S.

TABEAU N° 40 : Liaison entre le nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions sains selon le groupe de chirurgiens et le type d'envahissement.

nombre de ganglions en rupture	≤ 3	> 3
Fréquence des embolies tumorales	23 % 7 / 30	67 % 10 / 15
	p < 0,01	

TABEAU N° 41 : Fréquence des embolies en fonction du nombre de ganglions à capsule rompue.
Test utilisé : χ^2 de Yates.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ATTARDI, COHN, HORIBATA, LENNOX
Antibody formation by rabbit lymph nodes
J. Immunol., 92, 346, 1964
- 2 AUCHINCLOSS H.
Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. A justification for a conservative operation.
Ann. Surg., 158, 37-46, 1963
- 3 BARD D.S.
Role of the regional lymph nodes in chemically induced tumor immunity.
Surg. Forum., 16, 110-111, 1965
- 4 BARD D.S., HAMMOND W.G. et coll.
The role of the regional lymph nodes in the immunity to a chemically-induced sarcoma in C3H mice.
Cancer Res., 29, 1379-1384, 1969
- 5 BENNINGHOFF D.L., KOROSTOFF A.J. et Coll.
The microcirculation of the lymph node.
Amer. J. Roentgenol., 102, 891-898, 1968
- 6 BLACK M.M.
Reactivity of the lymphoreticuloendothelial system in human cancer.
in "Ariel I.M., Progress in clinical cancer" vol. 1., pp. 26-49, 1965
Grune et Stratton, New-York, 1965
- 7 BUCKNAM C.A., STAHL W.M.
Cell trapping by lymph nodes.
Surg. Forum, 14, 116-118, 1963
- 8 BURTIN P., LOISILLIER F. et coll.
Immunoglobulin-producing cells in human pericancerous lymph nodes.
Cancer, 23, 80-87, 1969
- 9 CACHIN Y., GUERRIER Y., PINEL J.
Les Adénopathies cervicales néoplasiques
Libr. Arnette, Paris, 1969
- 10 CRILE G. Jr.
Possible role of uninvolved regional nodes in preventing metastasis from breast cancer.
Cancer, 24, 1283-1285, 1969
- 11 CRILE G., SCHOFIELD P.F.
Effect of lymphatic obstruction on the growth and metastasis of tumors.
Surg. Gynec. Obstet., 128, 1042-1046, 1969
- 12 CRILE G. Jr.
The effect on metastasis of removing or irradiating regional nodes of mice.
Surg. Gynec. Obstet., 126, 1270-1272, 1968
- 13 CRILE G.
Metastases from involved lymph nodes after removal of various primary tumors: evaluation of radical and of simple mastectomy for cancers of the breast.
Ann. Surg., 163, 267-271, 1966

- 14 CRILE G.
Rationale of simple mastectomy without radiation for clinical stage I cancer of the breast.
Surg. Gynec. Obstet., 120, 975-982, 1965
- 15 CUTLER S.J., ZIPPIN C. et coll.
The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast.
Cancer, 23, 243-250, 1969
- 16 CUTLER S.J., BLACK M.M. et coll.
Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast.
Cancer, 24, 653-667, 1969
- 17 DARGENT M.
Evolution et traitement des adénopathies cancéreuses du cou
Rev. Prat., 15, 2943-2950, 1965
- 18 DENOIX P.
Note sur l'état du système lymphatique dans 567 cas de cancers de la langue et du sein.
Bulletin du Cancer., 42, 205-212, 1955
- 19 DENOIX P.
Importance des relations hôte-tumeur dans l'évolution des cancers humains
Rev. Fr. Etudes Cl. et Biol., 7, 241-245, 1962
- 20 DENOIX P., AMIEL J.L., BRULE G., FLAMANT R., GERARD-MARCHANT R., ROUQUETTE C.
La Maladie Cancéreuse
Les Précis du Praticien - Baillière et Fils - PARIS - 1968
- 21 ENGESET A.
An experimental study of the lymph node Barrier. Injection of Walker carcinoma 256 in the lymph vessels
Acta Un. Int. Cancer, 15, 879-883, 1959
- 22 ENGZELL U., RUBIO C. et coll.
The lymph node barrier against VX2 cancer cells before during and after lymphography.
Europ. J. Cancer, 4, 305-312, 1968
- 23 FISCH U.P.
Lymphographische Untersuchungen über das zervikale lymphsystem
Basel, Karger, 1966.
- 24 FISCHER B., FISCHER E.R.
Transmigration of lymph nodes by tumor cells
Science, 152, 1397, 1966
- 25 FISHER B., FISHER E.
The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination.
Surg. Gynec. Obstet., 122, 791-798, 1966
- 26 GARDNER B., ROSEN R.L.
The effect of lymphadenectomy on tumor immunity in the rat.
Surg. Gynec. Obstet. 125, 351-354, 1967.

- 39 NOSSAL G.J.V., ABBOT A. et coll.
Antigens in immunity. XIV. Electron microscopic radioautographic studies of antigen capture in the lymph node medulla.
J. Exp. Med., 127, 263-275, 1968
- 40 NOSSAL G.J.V., ABBOT A. et coll.
Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles.
J. Exp. Med., 127, 277-289, 1968
- 41 O'BRIEN P.H., MOSS W.T.
Effect of irradiation on tumor-infused lymph nodes.
Radiology, 94, 407-411, 1970
- 42 PICTRANTONI L., AGAZZI C.
Le problème ganglionnaire dans le traitement des cancers du larynx et de l'hypo-pharynx - Indications et résultats après 5 ans.
Prog. O.R.L., 9, 275-323, Karger Ed. Basel New-York, 1961
- 43 PRESSMAN J.J., SIMON M.B.
Expérimental evidence of direct communications between lymph nodes and veins.
Surg. Gynec. Obstet., 113-537-541, 1961
- 44 PRESSMAN J.J., BURTZ M.V., SHAFER L.
Further observations related to direct communications between lymph-nodes and veins.
Surg. Gynec. Obstet., 119, 984-990, 1964
- 45 SABISTON D.G., GARY M.D.
Fate of cells in passage through lymphatic and lymph nodes.
Ann.Surg. 158, 570-580, 1963.
- 46 SENTENAC M.
Etude de la propagation lymphatique et de la réaction du système réticulo-endothélial dans 92 cas de cancer du poumon.
Bordeaux Chir., 2, 57-62, 1961.
- 47 SIGEL M.E., FISH U.P.
Effet de la Chirurgie sur le système lymphatique cervical
Laryngoscope, 75, 458-474, 1965
- 48 STOKER T.A.M.
The effect of cortisone therapy and limb exercise on the retention of tumour cells by the regional lymph node.
Brit. J. Cancer, 23, 136-140, 1969
- 49 TJERNBERG B., ZAJICEK J.¹/₂
Cumulation of lymphatics leaving cancerous nodes in studies on tumor spread.
Acta Cytol., 9, 197-201, 1965
- 50 WALLACE S.
Dynamics of normal and abnormal lymphatic systems as studied with contrast media.
Cancer Chemoth. Rep., 52, 31-58, 1968

- 27 GERARD-MARCHANT R.
Le système lymphatique chez les cancéreux.
Gazette Medicale de France, 68, 1829-1834, 1962.
- 28 GERSHON R.K., CARTER R.L.
Studies of homotransplantable lymphomas in hamsters.II. The specificity of the histologic responses in lymphoid tissues and their relationship to metastases.
Amer. J. Path., 50, 137-157, 1967
- 29 HAMMOND W.G., ROLLEY R.T.
Retained regional lymph nodes : effect on metastases and recurrence after tumor removal.
Cancer, 25, 368-372, 1970
- 30 HYMAN C.
Physiologic functions of the lymphatic system.
Cancer Chemoth.Rep., 52, 25-30, 1968
- 31 KELLY J.W.M., LANGDON PARSONS et coll.
A pathologic study in 55 autopsies after radical surgery for cancer of the cervix.
Surg. Gynec.Obstet., 110, 423-432, 1960
- 32 LAPIS K., MEMETH L.
Experimental data on the role of the lymphatic system in the intra-visceral spread of tumours.
Mag. Onkol., 2, 148-156, 1958.
- 33 LEROUX-ROBERT J.
Le problème ganglionnaire dans la chirurgie des cancers du larynx et de l'hypo-pharynx (1000 cas opérés depuis 5 ans).
Mém.Acad.Chir., 91, 13-14, 403-421, 1965
- 34 LUDWIG J., TITUS J.L.
Experimental tumor cell emboli in lymph nodes.
Arch. Path., 84, 304-311, 1967
- 35 MAC DONALD J.S., LAUGIER A., SCHIENGER M.
Growth rate of human tumors in lymph nodes.
Communication au Second International Congress of lymphography. Miami - Mars 1968 -
- 36 MAY-LEVIN F.
Etude de l'hypersensibilité retardée chez les sujets porteurs de tumeurs malignes en fonction de l'envahissement ganglionnaire.
Communication au Cours Supérieurs d'Oncologie Clinique. Milan - Juin 1968
- 37 MICHISON N.A.
Passive transfer of transplantation immunity
Proc. Roy. Soc. (Biol.), 142, 72-87, 1954
- 38 NILSSON K., PONTEN J., PHILIPSON L.
Development of immunocytes and immunoglobulin production in long term cultures from normal and malignant human lymph nodes
Int. J. Cancer, 3, 183-190, 1968

- 51 ZEIDMAN I.
Fate of circulating tumor cells. III. - Comparison of metastatic growth produced by tumor cell emboli in veins and lymphatics.
Cancer Res., 25, 324-327, 1965
- 52 ZEIDMAN I., BUSS J.
Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. Effectiveness of the lymph nodes as a barrier to the passage of embolic tumor cells.
Cancer Res., 14, 403-405, 1954.

VU

LE DOYEN DE LA
FACULTE DE MEDECINE
NECNER-ENFANTS-MALADES
Jean FREZAL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

Robert MALLET

VU

LE PRESIDENT DE THESE
Pierre DEMOIX

